



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108759

(13) C2

(51) МПК

C07C 317/28 (2006.01)

C07C 323/25 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2013 00738**  
(22) Дата подання заявки: **21.06.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2015**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10 2010 030 538.3**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **25.06.2010**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: **DE**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.03.2013, Бюл.№ 5**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2015, Бюл.№ 11**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2011/060335, 21.06.2011**

(72) Винахідник(и):  
**Вінтермантель Тім (DE),  
Мьоллер Карстен (DE),  
Боте Ульріх (DE),  
Нуббемайер Райнхард (DE),  
Цорн Людвіг (DE),  
Коземунд Дірк (DE),  
Тер Лак Антоніус (NL/DE),  
Больманн Рольф (DE),  
Вортманн Ларс (DE),  
Бірер Дональд (US/DE)**  
(73) Власник(и):  
**БАЙЕР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,  
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim,  
Germany (DE)**  
(74) Представник:  
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.  
№139**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**EP 1 577 288 A1; 21.09.2005  
EP 2 048 126 A14 15.04.2009**

**(54) ПОХІДНІ 6,7-ДИГІДРО-5Н-БЕНЗО[7]АНУЛЕНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується селективних модуляторів естрогенних рецепторів (SERM) і способів їх одержання, їх застосування для лікування і/або профілактики захворювань і їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема порушень згортання крові, остеопорозу, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин, для гормонозамісної терапії і для контрацепції.

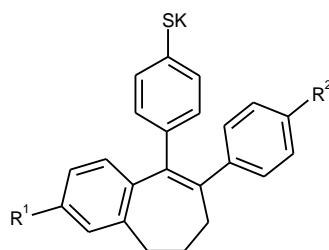
UA 108759 C2



Винахід належить до селективних модуляторів естрогенних рецепторів (SERM) і способів їх одержання, їх застосування для лікування і/або профілактики захворювань і їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема порушень зсілості, остеопорозу, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин, для

гормонозамісної терапії і для контрацепції.  
SERM є сполуками, які мають тканина-селективну, або антиестрогенну/естроген-інгібуючу, або естрогенну або частково естрогенну дію, наприклад, у випадку матки вони інгібують дію естрогену, а у випадку кісток вони мають нейтральну або естрогеноподібну дію. Тамоксифен, ралоксифен і базедоксифен можуть бути згадані як приклади таких сполук. SERM слід відрізняти від чистих антиестрогенів, які мають чисту антагоністичну дію, інгібуючу дію естрогену у всіх тканинах, і не демонструють будь-якої естрогенної або частково естрогенної дії в тканинах. SERD (селективні негативні регулятори естрогенних рецепторів) належать до антиестрогенів і приводять на білковому рівні до повного розпаду естрогенного рецептора в клітинах-мішенях. Сполука фулвестрант може бути згадана як приклад чистого антиестрогену або SERD.

Похідні 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулену вже були описані як SERM, також як й їх застосування для лікування порушень зсілості, остеопорозу, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин, для гормонозамісної терапії і для контрацепції (порівн. WO 00/03979).

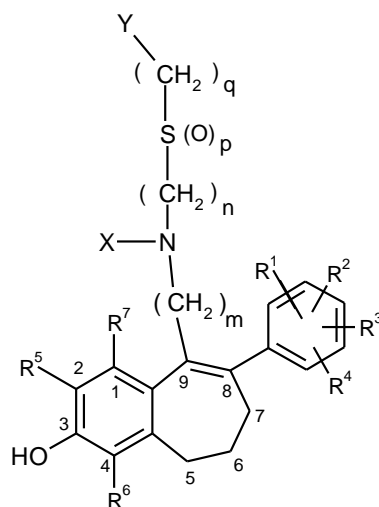


(WO 09/47343)

Додаткова інформація про структурно більш віддалені споріднені речовини, SERM або застосуванні окремих SERM для лікування конкретних захворювань наведена, наприклад, в EP 0584952, WO 96/21656; J. Endocrinol. 1994, 141, 335; EP 0124369; US 6645951; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 4803 – 4819; US 6153768; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 4659 – 4663; DE 19521646 A1, Archiv der Pharmazie 333, (2000) 305-311; US 6147105, DE 10117441, EP 138504, DE 19622457; DE 19636625, WO 98/07740, WO 99/33855, WO 00/14104, Mol. Pharmacol. 1991, 39: 421 – 428; J. Med. Chem. 1986, 29, 2053 – 2059; J. Med. Chem. 1988, 31, 1316 – 1326; WO 00/55137, US 20030105148, WO 2009047343, Indian Journal of Chemistry, Vol 25B, Aug. 1986, 832 – 837; WO04/58682 або Bioorg. and Medicinal Chemistry 16 (2008) 9554-9573.

Проблемою, яка вирішується за допомогою даного винаходу, є розробка доступних альтернативних речовин, що діють як SERM з покращеними фізико-хімічними властивостями.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I):



(I)

у якій

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник, що вибраний із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  означає фтор,

$R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  незалежно один від одного означають водень, фтор, хлор, бром, метил, етил, трифторметил або нітрил

$X$  вибирають із групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $S(O)_2$ -,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -ОН, галогену, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, - $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси, - $C_1$ - $C_6$ -алкокси, -C(O)ОН, -C(O)OC $_1$ - $C_6$ -алкіл або -C(O)Обензилу, і у яких, необов'язково, атоми водню також можуть бути замінені на атоми дейтерію,

$R^8$  і  $R^9$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений галогеном або дейтерієм,

$R^{10}$  і  $R^{11}$  означають водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений галогеном або дейтерієм,

$Y$  означає перфторований або частково фторований - $C_1$ - $C_4$ -алкіл або перфторований або частково фторований  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,

$m$  означає 4, 5, 6 або 7,

$n$  означає 2, 3, 4, 5 або 6,

$p$  означає 0, 1 або 2,

$q$  означає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6

і їх солей, сольватів або сольватів солей, включаючи всі кристалічні модифікації.

Було знайдено, що похідні 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулену (I), які приєднані у 8-ому положенні до фторованого ароматичного замісника і які приєднані в 9-ому положенні до необов'язково заміщеного аліфатичного ланцюга, діють як SERM. Багато які з заявлених похідних 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]ануленів додатково демонструють – на відміну від відомих сьогодні SERM, таких, як тамоксифен, ралоксифен або подібні сполуки – дестабілізуючу дію на вміст ER $\alpha$  (залишковий відносний вміст ER $\alpha$  менший або дорівнює 30 %). За усім структурним діапазоном ці сполуки демонструють сильну антиестрогенну дію in vitro (значення IC<sub>50</sub> нижче 0.6 мікромолярних, і в основному навіть двозначні або однозначні наномолярні IC<sub>50</sub> значення для інгібування естрадіол-стимульованої люциферазної активності).

Сполуки відповідно до винаходу є сполуками формули (I) і їх солями, сольватами і сольватами солей, сполуками формул, наведених нижче, які покриваються формулою (I), і їх солями, сольватами і сольватами солей, і сполуками, що представлені нижче як приклади, які покриваються формулою (I), і їх солями, сольватами і сольватами солей, за умови, що сполуки, встановлені нижче, які покриваються формулою (I), ще не являють собою солі, сольвати і сольвати солей.

Сполуки відповідно до винаходу, залежно від їх будови, можуть існувати в стереоізомерних формах (енантіомери, діастереоізомери). В сполуках формули (I), стереоцентри можуть знаходитися на атомі сірки (для  $p = 1$ ) і/або в залишку X. Винахід, отже, включає енантіомери і/або діастереоізомери та відповідні їх суміші. Стереоізомерно однорідні компоненти можуть бути виділені відомим шляхом із зазначених сумішей енантіомерів і/або діастереоізомерів. В рамках даного винаходу, сполука є енантіомерно чистою при енантіомерному надлишку більше 90 % (> 90 % ee).

Якщо сполуки відповідно до винаходу можуть зустрічатися в таутомерних формах, даний винахід включає всі такі таутомерні форми.

Фізіологічно нешкідливі солі сполук відповідно до винаходу є кращими як солі в рамках даного винаходу. Однак, солі, які не є придатними самі по собі для фармацевтичних застосувань, але можуть застосовуватися, наприклад, для виділення або очистки сполук відповідно до винаходу, також включені в обсяг винаходу.

Фізіологічно нешкідливі солі сполук відповідно до винаходу включають кислотно-адитивні солі мінеральних кислот, карбонових кислот і сульфонових кислот, наприклад, солі соляної кислоти, бромисто-водневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонові кислоти, етансульфонові кислоти, толуолсульфонові кислоти, бензолсульфонові кислоти, оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, винної кислоти, яблучної кислоти, лимонної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти і бензойної кислоти.

Фізіологічно нешкідливі солі сполук відповідно до винаходу також включають солі звичайних основ, таких, як наприклад, і краще, солі лужних металів (наприклад, солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію і магнію) і солі амонію, похідних

аміаку або органічних амінів, що містять 1-16 атомів вуглецю, таких як, наприклад, і краще, етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін і N-метилпіперидин.

5 Ці форми сполук, які утворюють комплекс в твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинника, в рамках винаходу називають сольватами. Гідрати є особливою формою сольватів, у яких координація відбувається з водою. Гідрати є кращими як сольвати в рамках даного винаходу.

10 Крім того, даний винахід також включає проліки сполук відповідно до винаходу. Термін "проліки" включає сполуки, які можуть самі бути біологічно активними або неактивними, однак, під час їх перебування в тілі вони перетворюються на сполуки відповідно до винаходу (наприклад, метаболічно або гідролітично).

В рамках даного винаходу, замісники мають, якщо не визначене інше, наступні значення:

15 Алкіл як такий і "алк" і "алкіл" в алкокси, алкілкарбонілі, алкіламіно, алкіламінокарбонілі, алкоксикарбонілі, алкоксикарбоніламіно і алкілкарбоніламіно означають лінійний або розгалужений алкільний залишок, що містить, як правило, від 1 до 6, краще від 1 до 4, особливо краще від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад, і краще, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, трет-бутил, н-пентил і н-гексил.

20 Алкокси означає, наприклад, і краще, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, трет-бутокси, н-пентокси і н-гексокси.

Алкілкарбоніл означає, наприклад, і краще, форміл, ацетил і пропаноїл.

25 Алкіламіно означає залишок алкіламіно з одним або двома (що вибрані незалежно один від одного) алкільними замісниками. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіламіно означає, наприклад, залишок моноалкіламіно, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю або залишок діалкіламіно, що містить в кожному випадку від 1 до 3 атомів вуглецю на алкільний замісник. Наприклад і краще, можна згадати: метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, трет-бутиламіно, н-пентиламіно, н-гексиламіно, N,N-диметиламіно, N,N-діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, N-метил-N-н-пропіламіно, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно, N-т-бутил-N-метиламіно, N-етил-N-н-пентиламіно і N-н-гексил-N-метиламіно.

30 Алкіламінокарбоніл означає алкіламінокарбонільний залишок з одним або двома (що вибрані незалежно один від одного) алкільними замісниками. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкіламінокарбоніл означає, наприклад, моноалкіламінокарбонільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або діалкіламінокарбонільний залишок, що містить в кожному випадку від 1 до 3 атомів вуглецю на алкільний замісник. Наприклад і краще, можна згадати: метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, н-пентиламінокарбоніл, н-гексиламінокарбоніл, N,N-диметиламінокарбоніл, N,N-діетиламінокарбоніл, N-етил-N-метиламінокарбоніл, N-метил-N-н-пропіламінокарбоніл, N-ізопропіл-N-н-пропіламінокарбоніл, N-т-бутил-N-метиламінокарбоніл, N-етил-N-н-пентиламінокарбоніл і N-н-гексил-N-метиламінокарбоніл.

40 Алкоксикарбоніл означає, наприклад, і краще, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, н-пентоксикарбоніл і н-гексоксикарбоніл.

45 Алкоксикарбоніламіно означає, наприклад, і краще, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, н-пропоксикарбоніламіно, ізопропоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно, н-пентоксикарбоніламіно, н-гексоксикарбоніламіно, метоксикарбоніл-N-метиламіно, етоксикарбоніл-N-метиламіно, н-пропоксикарбоніл-N-метиламіно, ізопропоксикарбоніл-N-метиламіно, трет-бутоксикарбоніл-N-метиламіно, н-пентоксикарбоніл-N-метиламіно і н-гексоксикарбоніл-N-метиламіно.

50 Алкілкарбоніламіно означає, наприклад, і краще, ацетиламіно, ацетил-N-метиламіно, етилкарбоніламіно і етилкарбоніл-N-метиламіно

Циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що містить, як правило, від 3 до 8, краще від 5 до 7 атомів вуглецю, де кільце також може бути частково ненасиченим, наприклад, і краще, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

55 Арил означає моно-трициклічний ароматичний, карбоциклічний залишок, що містить, як правило, від 6 до 14 атомів вуглецю; наприклад, і краще, феніл, нафтил і фенантренил.

Гетероарил означає ароматичний, моно- або біциклічний залишок, що містить, як правило, від 5 до 10, краще від 5 до 6 кільцевих атомів і до 5, краще до 4 гетероатомів із ряду S, O і N, наприклад, і краще, тієніл, фурил, піроліл, тіазоліл, оксазоліл, імідазоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, індоліл, індазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, хінолініл, ізохінолініл.

Гетероцикліл означає моно- або поліциклічний, краще моно- або біциклічний, неароматичний гетероциклічний залишок що містить, як правило, від 4 до 10, краще від 5 до 8 кільцевих атомів і до 3, краще до 2 гетероатомів і/або гетерогруп із ряду N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Гетероциклільні залишки можуть бути насиченими або частково ненасиченими. П'яти - 8-членні, моноциклічні насичені гетероциклільні залишки, що містять до двох гетероатомів із ряду O, N і S, є кращими. Наприклад, і краще, можна згадати: тетрагідрофураніл, піролидиніл, піролініл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, пергідроазепініл.

Галоген означає фтор, хлор, бром і йод.

Дейтерій або D використовують щодо речовин, у яких, у відповідному положенні, частка дейтерію значно вище у порівнянні із ізотопним відношенням, що зустрічається в природі, наприклад, щодо сполук з ізотопною чистотою 10 – 100 %, зокрема з ізотопною чистотою 50, 60, 70, 80, 90 % або більш високою.

Перфторований –C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл означає повністю фторований лінійний або розгалужений алкільний залишок, що містить, як правило, від 1 до 4, краще від 1 до 3 атомів вуглецю, наприклад, і краще, трифторметил, пентафторетил, гептафторпропіл і гептафторізопропіл.

Частково фторований –C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл означає частково фторований лінійний або розгалужений алкільний залишок, що містить, як правило, від 1 до 4 атомів вуглецю – що вибраний, але без обмеження перерахованим, із 1,2,2,2-тетрафторетила, 1,1,2,2-тетрафторетила, 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етила, 1,1,3,3,3-пентафторпропіла, 1,1,2,3,3,3-гексафторпропіла, 1,1,2,2,3,3,4,4-октафторбутила, 1,2,2,3,3,3-гексафтор-1-метилпропіла, 1,1,3,3,3-пентафтор-2-(трифторметил)пропіла, 2,2,2-трифтор-1-метил-1-(трифторметил)етила, 2-фтор-1,1-біс(фторметил)етила. 1,2,2,2-Тетрафторетил, 1,1,3,3,3-пентафторпропіл, 1,1,2,3,3,3-гексафторпропіл і 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил є кращими, а 2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил і 1,1,3,3,3-пентафторпропіл є особливо кращими.

Перфторований –C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл означає повністю фторовану циклоалкільну групу, що містить, як правило, 3 – 7, краще 5 – 6 атомів вуглецю, наприклад, і краще, перфторциклопентил і перфторциклогексил.

Частково фторований –C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл означає частково фторовану циклоалкільну групу, що містить, як правило, від 3 до 7 атомів вуглецю – що вибрана, але без обмеження перерахованим, із: 2,2-дифторциклогептилу, 2-фторциклогептилу, 3,3-дифторциклогептилу, 3-фторциклогептилу, 4,4-дифторциклогептилу, 4-фторциклогептилу, 4,4-дифторциклогексилу, 4-фторциклогексилу, 3,3-дифторциклогексилу, 3-фторциклогексилу, 2,2-дифторциклогексилу, 2-дифторциклогексилу, 3,3-дифторциклопентилу, 3-фторциклопентилу, 2,2-дифторциклопентилу, 2-фторциклопентилу, 3,3-дифторциклобутилу, 3-фторциклобутилу, 2,2-дифторциклобутилу, 2-фторциклобутилу, 2,2-дифторциклопропіла, 2-фторциклопропіл. 4,4-Дифторциклогексил, 4-фторциклогексил, 3,3-дифторциклогексил, 3,3-дифторциклопентил, 3,3-дифторциклобутил і 2,2-дифторциклопропіл є кращими. 4,4-Дифторциклогексил є особливо кращим.

Символ \* на зв'язку означає положення приєднання в молекулі.

Коли залишки в сполуках відповідно до винаходу є заміщеними, якщо не визначене інше, такі залишки можуть бути монозаміщеними або полізаміщеними. В рамках даного винаходу, для всіх залишків, які зустрічаються декілька разів, їх значення є незалежним один від одного. Заміщення одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками є кращим. Заміщення одним замісником в деякому ступені є особливо кращим.

Кращими є сполуки формули (I), у якій

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> означає фтор.

X вибирають із групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S(O)<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, галогену, дейтерію, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, алкокси, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу або -C(O)Обензилу,

R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> означають C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або бензил,

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або бензил,

Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> або -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл з 2-4 атомами фтору,

m означає 4, 5 або 6,

n означає 2, 3, 4, 5 або 6,

p означає 0, 1 або 2,

q означає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6

та їх солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.

Також кращими є сполуки формули (I), у якій

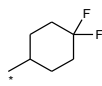
$R^1, R^2, R^3, R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, причому повинно міститися не менше одного і не більше двох атомів фтору,

$R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор,

$R^7$  означає водень,

5  $X$  вибирають із групи, що включає водень,  $-C_1-C_4$ -алкіл, циклопропіл-, які необов'язково можуть бути один раз заміщені за допомогою  $-OH$ ,  $-CN$ , метокси,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$  або  $-C(O)O$ бензилу, або один раз або багато разів за допомогою  $-F$  або дейтерію, або  $X$  вибирають із метил- $S(O)_2$ - або метилкарбоніл-

$Y$  означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-CF_2CF_2CF_3$ ,  $-CF(CF_3)_2$  або



10  $m$  означає 5 або 6,

$n$  означає 3, 4 або 5,

$p$  означає 0, 1 або 2,

$q$  означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5

та їх солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.

15 Крім того, кращими є сполуки формули (I), у якій

$R^1, R^2, R^3$  і  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, причому повинно міститися не менше одного і не більше двох атомів фтору,

$R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор, за умови, що  $R^5$  і  $R^6$  одночасно не означають фтор,

20  $X$  означає  $C_1-C_4$ -алкіл-, необов'язково заміщений дейтерієм,

$Y$  означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-дифторциклогексил,

$m$  означає 5 або 6,

$n$  означає 3 або 4,

$p$  означає 1 або 2,

25  $q$  означає 2, 3, 4 або 5

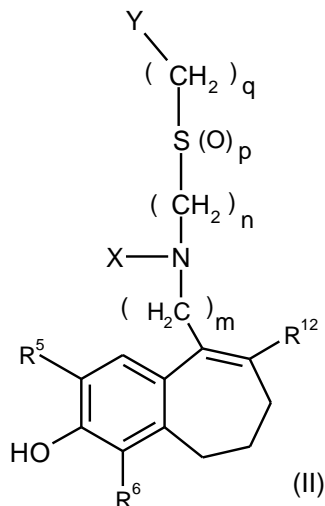
або в окремому випадку, в якому  $Y$  означає 4,4-дифторциклогексил,

$q$  означає 0 або 1

і їх солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.

Особливо кращими є сполуки формули (II), як підгрупи формули (I)

30



у якій

$R^{12}$  означає 3,5-дифторфеніл-, 3,4-дифторфеніл-, 2,4-дифторфеніл-, 4-фторфеніл,

35  $R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де  $R^5$  і  $R^6$  одночасно не означають фтор,

$X$  означає  $C_1-C_4$ -алкіл-, необов'язково заміщений дейтерієм,

$Y$  означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-дифторциклогексил,

$m$  означає 6,

40  $n$  означає 3 або 4,

$p$  означає 1 або 2,

$q$  означає 2, 3, 4 або 5

або в окремому випадку, в якому  $Y$  означає 4,4-дифторциклогексил,

q означає 0 або 1

та їх солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  означає фтор.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  незалежно один від одного означають водень, фтор, хлор, бром, метил, етил, трифторметил або нітрil.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

10 X вибирають із групи, що включає H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-S(O)<sub>2</sub>-,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, галогену, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, - $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси, - $C_1$ - $C_6$ -алкокси, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>- $C_6$ -алкілу або -C(O)Обензилу, і у яких, необов'язково, атоми водню також можуть бути замінені на атоми дейтерію.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^8$  і  $R^9$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений галогеном і/або дейтерієм.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

20  $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений галогеном і/або дейтерієм.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

Y означає перфторований або частково фторований - $C_1$ - $C_4$ -алкіл або перфторований або частково фторований  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

m означає 4, 5, 6 або 7.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

n означає 2, 3, 4, 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

30 p означає 0, 1 або 2.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

q означає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

35  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  або  $R^7$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  означає фтор.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

40 X вибирають із групи, що включає H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-S(O)<sub>2</sub>-,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, галогену, дейтерію, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, алкокси, -C(O)OH, -C(O)OC<sub>1</sub>- $C_6$ -алкілу або -C(O)Обензилу.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^8$  і  $R^9$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або бензил.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^{10}$  і  $R^{11}$  означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або бензил.

45 Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> або - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл з 2-4 атомами фтору.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

m означає 4, 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

50 n означає 2, 3, 4, 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, причому повинно міститися не менше одного і не більше двох атомів фтору.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

55  $R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

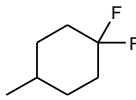
$R^7$  означає водень.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій



X вибирають із групи, що включає водень,  $-C_1-C_4$ -алкіл, циклопропіл-, необов'язково заміщений один раз за допомогою  $-OH$ ,  $-CN$ , метокси,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$  або  $-C(O)ON$ , або один раз або багато разів за допомогою  $-F$  або дейтерію, метил- $S(O)_2$ - або метилкарбонілу-.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій



5 Y означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ ,  $-CF_2CF_2CF_3$ ,  $-CF(CF_3)_2$  або

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій m означає 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій n означає 3, 4 або 5.

10 Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій q означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

$R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор, за умови, що  $R^5$  і  $R^6$  одночасно не означають фтор.

15 Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій X означає  $C_1-C_4$ -алкіл-.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій Y означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-дифторциклогексил.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій

20 m означає 5 або 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій n означає 3 або 4.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій r означає 1 або 2.

25 Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій q означає 2, 3, 4 або 5.

Винахід далі відноситься до сполук формули (I), у якій, у окремому випадку, Y означає 4,4-дифторциклогексил, q означає 0 або 1.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій

30  $R^{12}$  означає 3,5-дифторфеніл-, 3,4-дифторфеніл-, 2,4-дифторфеніл-, 4-фторфеніл.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій

$R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор, за умови, що  $R^5$  і  $R^6$  одночасно не означають фтор.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій

35 X означає  $C_1-C_4$ -алкіл-.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій Y означає  $-CF_3$ ,  $-C_2F_5$ , 4,4-дифторциклогексил.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій

40 m означає 6.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій n означає 3 або 4.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій r означає 1 або 2.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій

45 q означає 2, 3, 4 або 5.

Винахід далі відноситься до сполук формули (II), у якій, у окремому випадку, Y означає 4,4-дифторциклогексил, q означає 0 або 1.

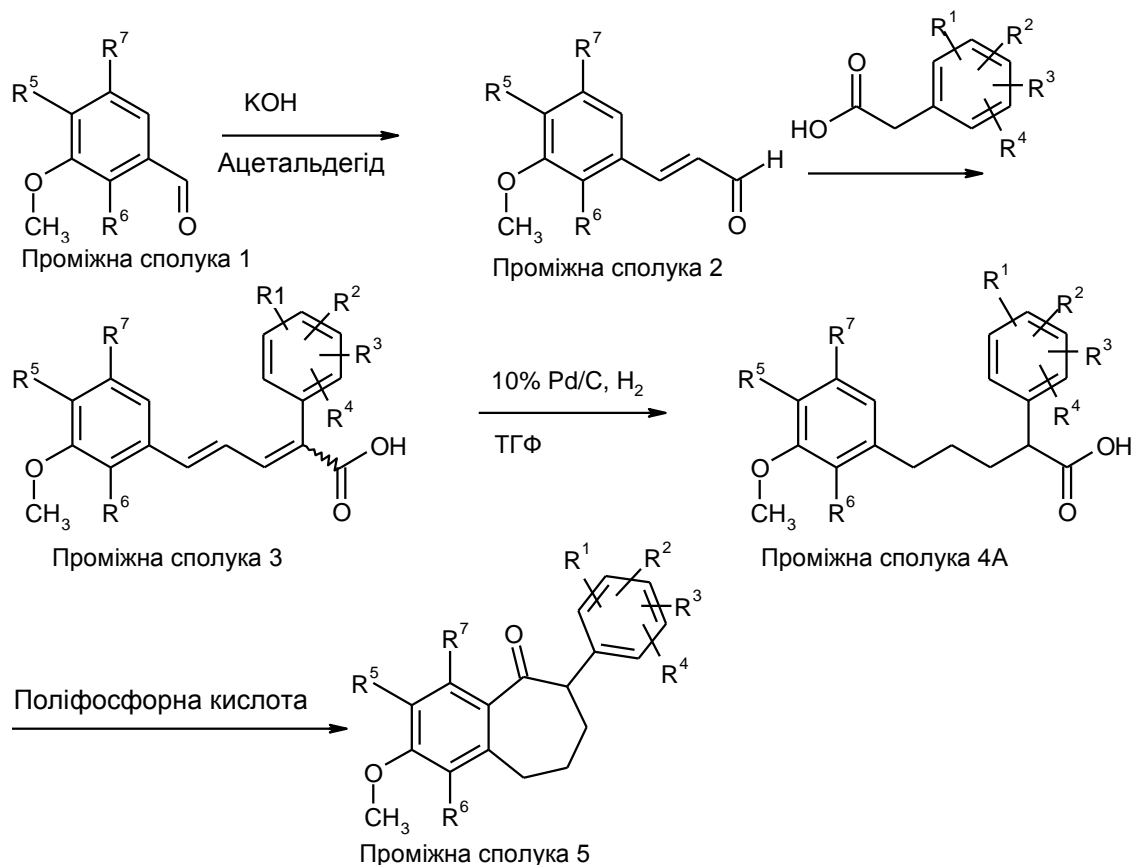
Визначення залишків, встановлені індивідуально в окремих комбінаціях або кращих комбінаціях залишків, за необхідності також замінюються на визначення залишків іншої комбінації, незалежно від окремо встановлених комбінацій залишків.

50 Комбінації двох або декількох кращих діапазонів, встановлених вище, в деякому ступені особливо кращі.

Визначення залишків, наведені вище в цілому або в кращих діапазонах, застосовуються й щодо кінцевих продуктів формули (I), й, відповідно, щодо вихідних речовин або проміжних сполук, що необхідні для одержання в кожному конкретному випадку.

55 Винахід далі відноситься до способу одержання сполук відповідно до винаходу. Одержання сполук відповідно до винаходу (I) або сполук (II) як підгрупи формули (I), можна пояснити наступною схемою синтезу.

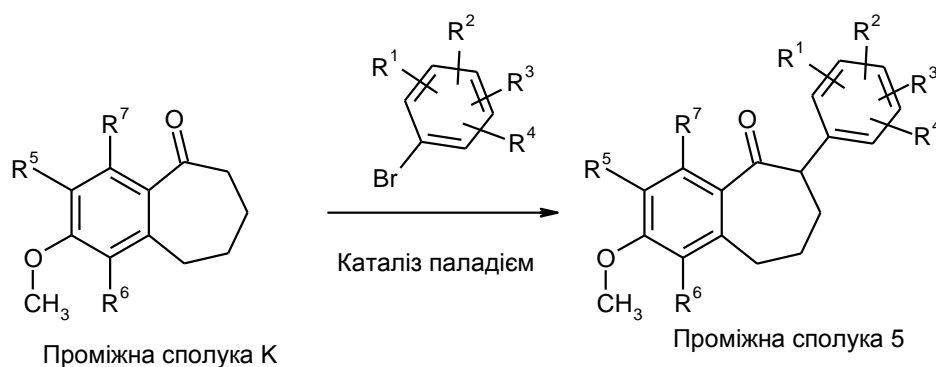
Проміжні сполуки 5, які одержували, як розкрито в описі винаходу до патенту WO 03/033461 A1, наведені на наступній загальній схемі (Схема синтезу 1), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають значення, зазначені для формули (I).



### (Схема синтезу 1)

Проміжні сполуки 2 синтезують за допомогою реакції конденсації ацетальдегіду, відомого спеціалісту в даній галузі техніки, з однією із проміжних сполук 1 (доступних для придбання, наприклад, від Aldrich, ABCR) при основному каталізі у воді з або без додавання органічного розчинника, який є стабільним за цих умов (Organic Reactions 1968, 16, 1; Justus Liebigs Ann. Chem. 1917, 412, 322; J. Org. Chem. 1951, 16, 1519; Helv. Chim. Acta 1993, 76, 1901). Реакція з гідроксидом калію з додаванням дихлорметана між 1-30 °C є особливо кращою. Проміжні сполуки 3 потім піддають реакції за умов Кневенегеля, що відомі спеціалісту в даній галузі техніки, з арилоцтовою кислотою (доступною для придбання від, наприклад Aldrich, ABCR) (Organic Reactions 1967, 15, 204; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8013). Реакція з оцтовим ангідридом і триетиламіном при нагріванні до 90 °C зі зворотним холодильником є особливо кращою. Проміжні сполуки 4 синтезують за допомогою каталітичного гідрювання, як відомо спеціалісту в даній галузі техніки (Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie" [Методи органічної хімії], т. 4/1с Частина 1, с. 14 і наступні сторінки. (1980), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Проміжні сполуки 5 одержують за допомогою методів замикання кільця Фриделя - Крафтса, які добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (Chem. Rev. 1970, 70, 553; J. Org. Chem. 1958, 23, 789, J. Org. Chem. 1981, 46, 2974; J. Med. Chem. 1986, 29, 1615). Використання пентаоксиду фосфору в метансульфоновій кислоті або трифторметансульфоновій кислоті в температурному діапазоні 0-30 °C може бути згадане як особливо краще.

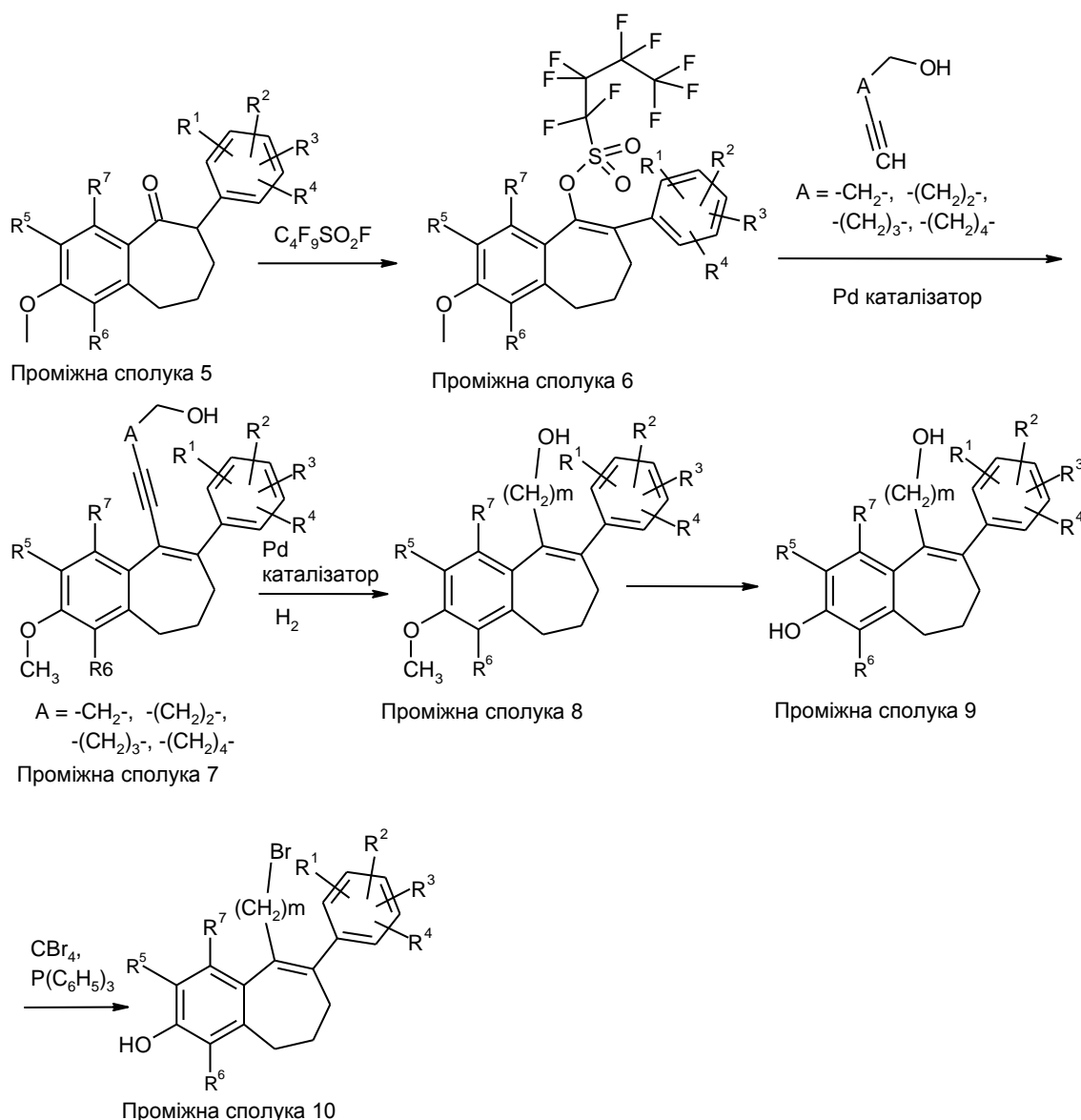
Альтернативно, проміжні сполуки 5 можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 2, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають значення, зазначені для формули (I).



(Схема синтезу 2)

Проміжні сполуки 5 можуть бути одержані шляхом арилювання проміжних сполук К, відомого спеціалісту в даній галузі техніки (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11108; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 15168; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 12382; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473; J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360; Tetrahedron 2001, 57, 5967; J. Org. Chem. 2001, 66, 3284; J. Org. Chem. 2006, 71, 3816; Org. Lett. 2002, 4, 4053; J. Organomet. Chem. 2005, 690, 5832; Org. Lett. 2003, 5, 1479; J. Org. Chem. 2006, 71, 685; Tetrahedron 2005, 61, 9716; Angew. Chem. 2005, 117, 2497; Angew. Chem. 2005, 117, 407; Angew. Chem. 2006, 118, 7789). Для цього, сполуку паладію (наприклад, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) піддають реакції з лігандом (таким як, наприклад, BINAP, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, ксантифос, трифенілфосфін, DTPF, 1,1'-біс(ди-о-толілфосфіно)фероцен, 1,3-ди-трет-бутил-2-хлор-1,3,2-діазафосфолідин, 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N-диметилбіфеніл-2-амін) в розчиннику (такому як, наприклад, толуол, ксилол, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксетан, трет-бутилметиловий ефір) з основою (такою як, наприклад, трет-бутилат натрію, трет-бутилат калію, гідрид натрію, гідрид калію, гексаметилдисилазид калію, трикалій фосфат, карбонат цезію) і ароматичним галогенідом або трифлатом при температурі в діапазоні 40-160 °C. Використовувана температура також залежить від розчинника. Також використовувана сполука паладію може бути приєднана до відповідного ліганду заздалегідь, наприклад, являти собою (ItBu)Pd(аліл)Cl, (IPr)Pd(асаас)Cl, Pd(dppf)Cl, [PdBrPtBu]<sub>2</sub>. Особливо краще, для реакцій використовують ацетат паладію(II) з BINAP або ксантифосом або алілхлор(1,3-біс(2,6-ди-ізопропілфеніл)імідазол-2-іліден)паладій. Сіль лужного металу зі спиртом, як основою в ТГФ при температурі 60-80 °C є особливо кращою. В деякому ступені є особливо кращою реакція з ацетатом паладію(II), ксантифосом, трет-бутилатом натрію в ТГФ при нагріванні зі зворотним холодильником. Надлишок арилгалогеніду слід підтримувати настільки низьким, наскільки це можливо, переважно використовують точно один еквівалент арилгалогеніду і один еквівалент кетону.

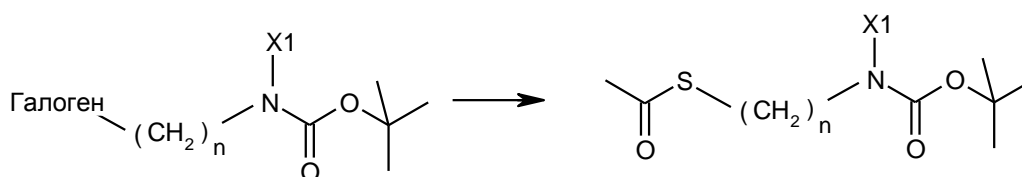
Проміжні сполуки 10 можуть бути синтезовані відповідно до Схеми синтезу 3, де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> і m мають значення, зазначені для формули (I).

**(Схема синтезу 3)**

Проміжна сполука 6 може бути одержана за умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (Tetrahedron: Asymmetry 1990, 1, 97; J. Org. Chem. 1996, 61, 8536; Synthesis 2002, 2064). Також можуть бути одержані аналогічні перфторовані сульфоніленольні прості ефіри, з нонафторбутильним залишком, заміненим, наприклад, на трифторметил. Реакція за присутності органічних амінів в простих ефірах або галогенованих розчинниках є особливо кращою для одержання проміжної сполуки 6. Реакція з нонафторбутилсульфонілфторидом в суміші тетрагідрофуран/метил-трет-бутиловий ефір з 2,3,4,5,7,8,9,10-октагідропіrido[1,2-4][1,3]діазепіном як основою і з охолодженням при 0-15 °C в деякому ступені є особливо кращою. Проміжні сполуки 7 можуть бути одержані за Соногашіра з паладієвим каталізатором (наприклад, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і такими ж комерційними каталізаторами) і аміноосновою в апротонному розчиннику (Chem. Rev. 2007, 107, 874; Synthesis 1986, 320; Angew. Chem. 1994, 106, 1568), як відомо спеціалісту в даній галузі техніки. Реакція з тетракистрифенілфосфіном паладію і триетиламіном в ДМФА при 60-100 °C є особливо кращою. Проміжні сполуки 8 можуть бути синтезовані за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (J. Org. Chem. 1990, 55, 3484; J. Org. Chem. 1964, 29, 3660; Chem. Ber. 1959, 92, 541) з використанням каталізатора на основі перехідного металу і водню. Гідрювання над паладієм є особливо кращим. Гідрювання в метанолі з додаванням основи, наприклад, гідроксиду калію, в деякому ступені є особливо кращим. Для одержання проміжної сполуки 9, метиловий ефір повинен бути розщеплений за допомогою методів, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки ("Protective Groups in Organic Synthesis" 3-є видання, с. 250 і наступні сторінки. (1999), John Wiley & Sons

New York). Розщеплення трибромідом бору є особливо кращим, а розщеплення метилового ефіру трибромідом бору з додаванням похідної піридину (наприклад, лутидину) з охолодженням в інертному розчиннику (наприклад, дихлорметані) при 0-10 °C в деякому ступені є особливо кращим. Для одержання сполук - прикладів, синтезують проміжну сполуку 10, яка в бічному ланцюзі перетворена в активовану форму, як відомо спеціалісту в даній галузі техніки (J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 964; Tetrahedron Lett. 1973, 3937; Angew. Chem. Int. Ed. 1975, 14, 801; J. Org. Chem. 1969, 34, 212; J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 2139; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 2866; J. Org. Chem. 1986, 51, 5291; J. Org. Chem. 1962, 27, 349). Перетворення на бромовмісну сполуку за допомогою трифенілфосфіну і чотирьохбромистого вуглецю в інертному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані) при 0-10 °C є особливо кращим.

Проміжні сполуки 11 можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 4, де галоген означає хлор, бром або йод, n має значення, наведене в формулі (I) і X1 вибирають із групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, галогену, -CN, алкокси.

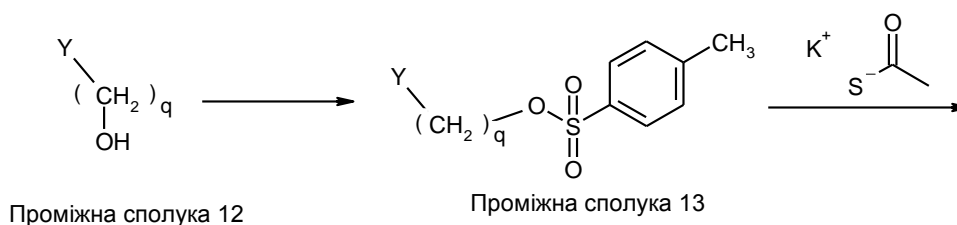


Проміжна сполука 11

**(Схема синтезу 4)**

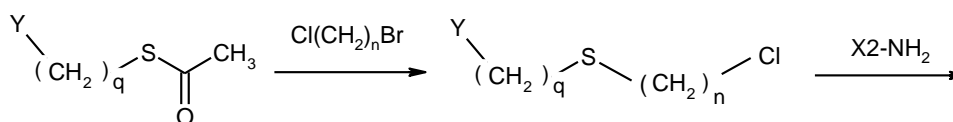
Проміжні сполуки 11 можуть бути одержані відповідно до умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700).

Проміжні сполуки 16 можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 5, де Y, q, n мають значення, зазначені для формули (I), X2 вибирають із групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, дейтерію, галогену, -CN, алкокси.



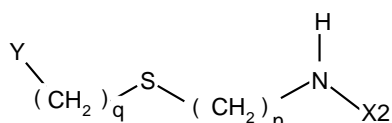
Проміжна сполука 12

Проміжна сполука 13



Проміжна сполука 14

Проміжна сполука 15

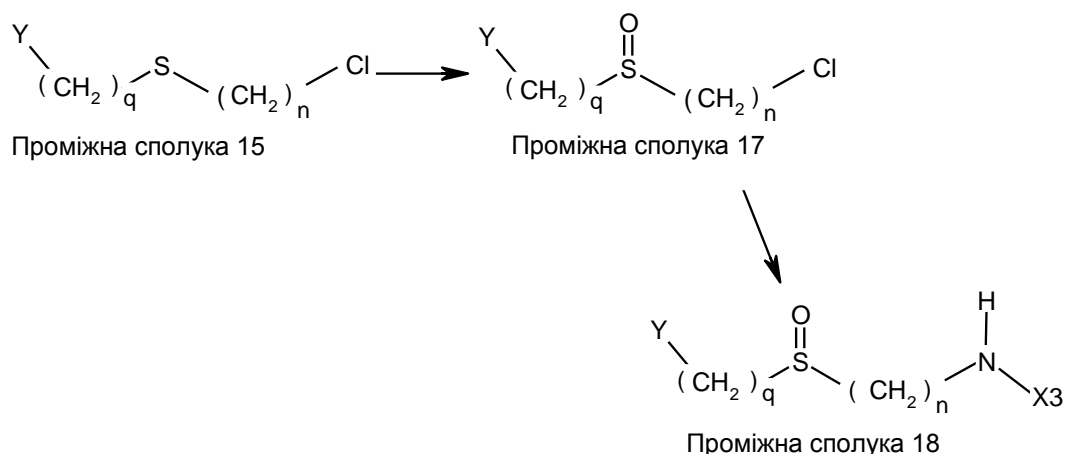


Проміжна сполука 16

**(Схема синтезу 5)**

Комерційні проміжні сполуки 12 (наприклад Aldrich) перетворюють за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, на проміжні сполуки 13 (J. Chem. Soc. 1939, 1248; Synthesis 1996, 594; Helv. Chim. Acta 1946, 29, 671). Проміжні сполуки 14 можуть бути синтезовані за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (J. Chem. Soc. 1950, 579; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700). Проміжні сполуки 15 одержують методами синтезу, відомими спеціалісту в даній галузі техніки (Pharm. Chem. J. 1989, 23, 998). Проміжні сполуки 16 синтезують за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (Org. Synth. Coll. т. 1, 102, 1941; Org. Synth. Coll. т. 2, 290, 1943; Org. Synth. Coll. т. 3, 256, 1953; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 5105; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 658).

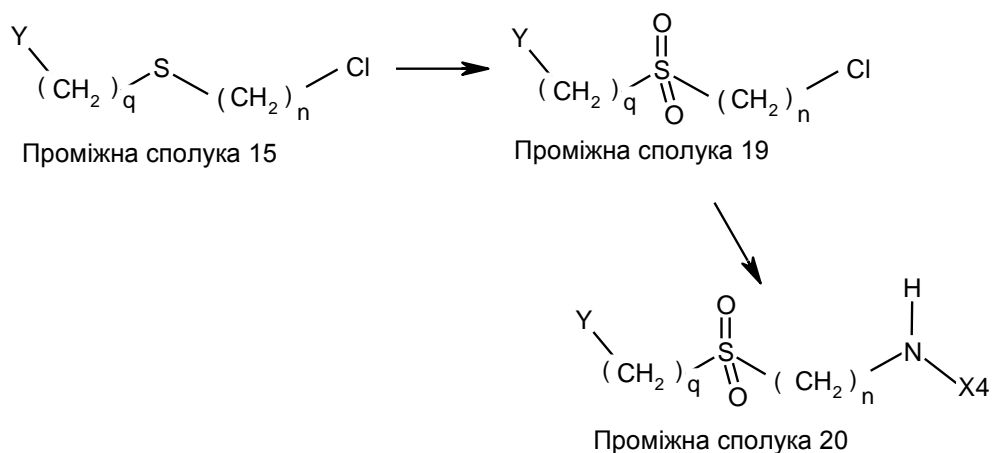
Проміжні сполуки 18 можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 6, де Y, q, n мають значення, зазначені для формули (I), X3 вибирають із групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, дейтерію, галогену, -CN, алкокси.



#### (Схема синтезу 6)

Проміжні сполуки 17 можуть бути одержані за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (Org. Prep. Proced. Int. 1982, 14, 45; J. Org. Chem. 1962, 27, 282). Окиснення метаперіодатом є особливо кращим. Окиснення метаперіодатом натрію в деякому ступені є особливо кращим. Проміжні сполуки 18 можуть бути одержані, як описано для проміжних сполук 16.

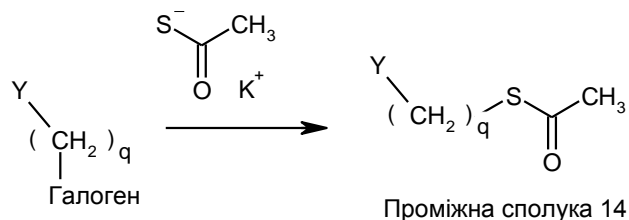
Проміжні сполуки 20 можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 7, де Y, q, n мають значення, зазначені для формули (I), X4 вибирають із групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, дейтерію, галогену, -CN, алкокси.



#### (Схема синтезу 7)

Проміжні сполуки 19 можуть бути одержані за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (J. Org. Chem. 1957, 22, 241; J. Org. Chem. 2004, 69, 3824; J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 2939; Org. Lett. 1999, 1, 189). Окиснення перкислотами є особливо кращим. Проміжні сполуки 20 можуть бути одержані, як описано для проміжних сполук 16.

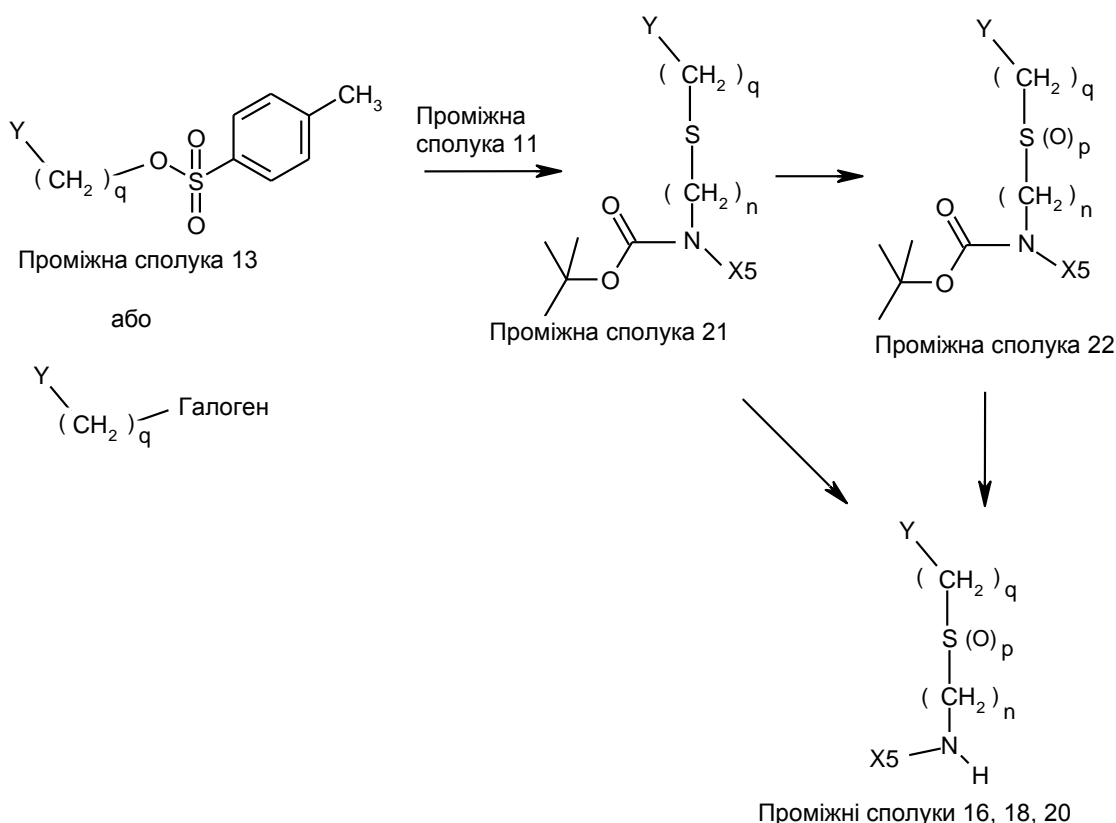
- 5 Проміжні сполуки 14 також можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 8, де Y і q мають значення, зазначені для формули (I).



**(Схема синтезу 8)**

- 10 Проміжні сполуки 14 також можуть бути одержані із відповідних галогеновмісних сполук за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3700; J. Org. Chem. 1984, 49, 3231).

- 15 Проміжні сполуки 16, 18 і 20 також альтернативно можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 9, де Y, p, q, n мають значення, зазначені для формули (I), X5 вибирають із групи, що включає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -ОН, дейтерію, галогену, -CN, алкокси.



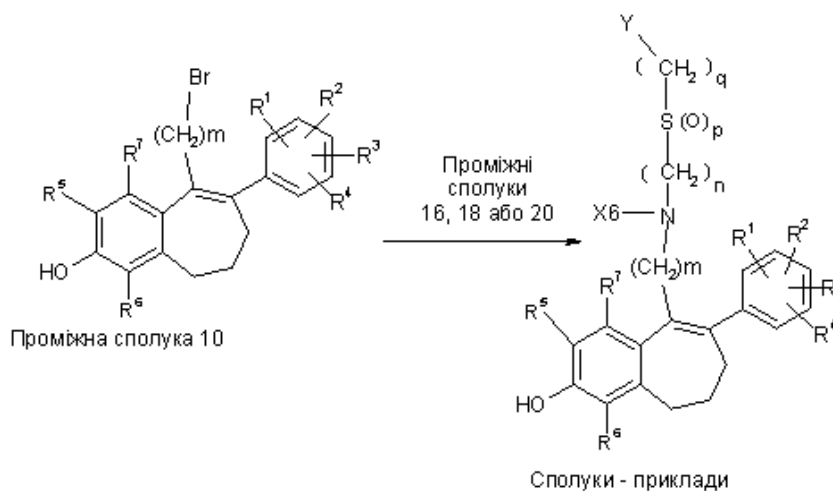
**(Схема синтезу 9)**

20

Проміжні сполуки 21 синтезують за допомогою реакції тозилатів 13 або відповідних галогеновмісних сполук з проміжною сполукою 11 за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, як описано для проміжної сполуки 15. Перетворення на проміжні сполуки 22 відбувається за аналогією з методами одержання проміжних сполук 17 і 19. Перетворення на

проміжні сполуки 16, 18 і 20, виходячи із проміжних сполук 21 або 22, може відбуватися за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (наприклад "Protective Groups in Organic Synthesis" 3-є видання, с. 520 і наступні сторінки. (1999), John Wiley & Sons New York). Розщеплення кислотами є особливо кращим, а розщеплення трифтороцтовою кислотою в деякому ступені є особливо кращим.

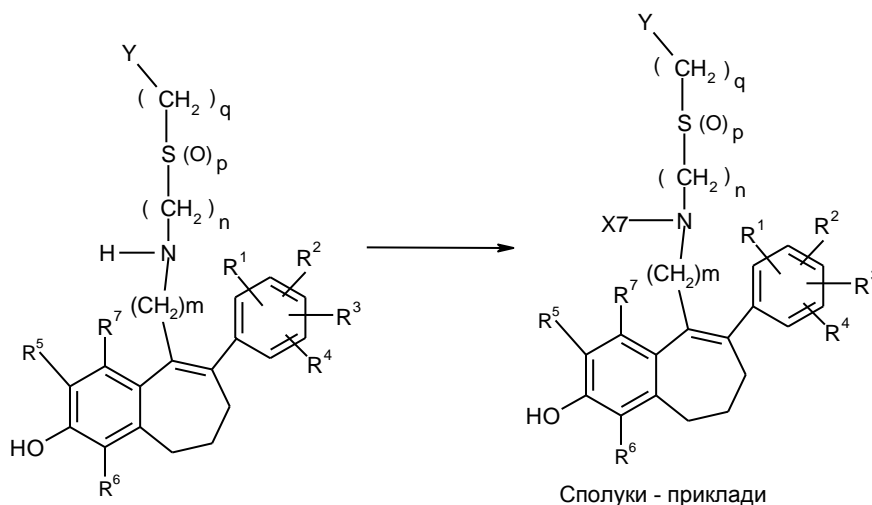
Сполуки - приклади можуть бути синтезовані відповідно до Схеми синтезу 10 за реакцією проміжних сполук 16, 18 або 20 з проміжною сполукою 10, де  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, n, p, q, Y$  мають значення, зазначені для формули (I),  $X_6$  вибирають із групи, що включає H,  $C_1-C_6$ -алкіл-,  $C_3-C_8$ -циклоалкіл-, феніл- $C_1-C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, дейтерію, галогену, -CN, алкокси.



(Схема синтезу 10)

Сполуки - приклади синтезували відповідно до Схеми синтезу 10 за реакцією проміжних сполук 16, 18 або 20 з проміжною сполукою 10. Реакції можуть бути проведені за допомогою методів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, як описано для перетворення проміжної сполуки 15 на проміжну сполуку 16. Реакція за присутності йодиду лужного металу і карбонату лужних металів в апротонному розчиннику, такому як ДМФА або NMP є особливо кращою.

Подальші сполуки - приклади можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 11 за реакцією сполук - прикладів зі значенням  $X_6 = H$  до сполук - прикладів з  $X_7$ , вибраним із групи, що включає  $C_1-C_6$ -алкіл-,  $C_3-C_8$ -циклоалкіл-,  $C_1-C_6$ -алкіл- $S(O)_2$ -,  $C_1-C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1-C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -OH, дейтерію, галогену, -CN,  $NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ , алкокси або  $-C(O)OC_1-C_6$ -алкілу.

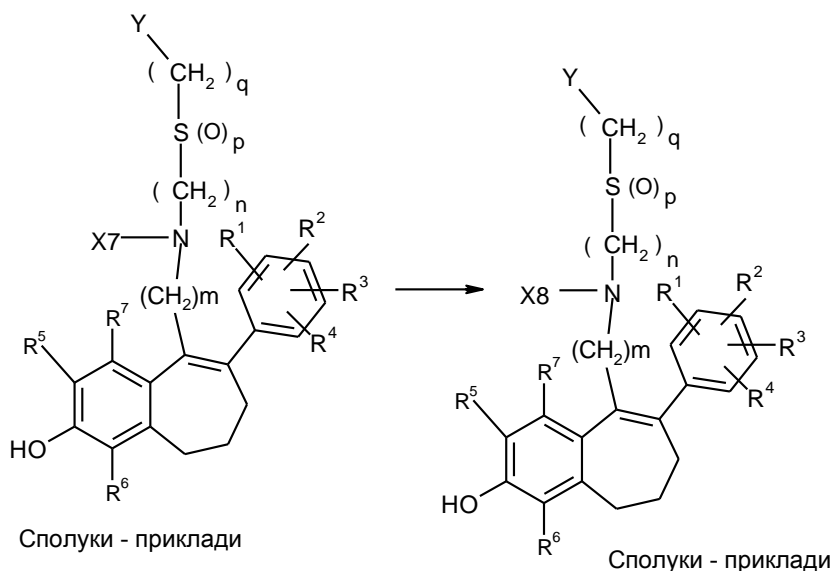


(Схема синтезу 11)



Реакція відповідно до Схеми синтезу 11 може бути проведена за допомогою методів, описаних для перетворення проміжної сполуки 15 на проміжну сполуку 16.

Подальші сполуки - приклади можуть бути одержані відповідно до Схеми синтезу 12 за реакцією сполук - прикладів зі значенням X7 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які заміщені один раз, два рази або багато разів -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, до сполук - прикладів зі значенням X8 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які заміщені один раз, два рази або багато разів -C(O)OH.



(Схема синтезу 12)

Гідроліз сполук - прикладів зі значенням X7 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які заміщені один раз, два рази або багато разів -C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, до сполук - прикладів зі значенням X8 = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл-, феніл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, які заміщені один раз, два рази або багато разів -C(O)OH, може бути виконаний за допомогою методів, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки ("Protective Groups in Organic Synthesis" 3-є видання, с. 250 і наступні сторінки. (1999), John Wiley & Sons New York; J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1855; J. Org. Chem. 1959, 24, 1367). Реакції з водним лужним розчином і спиртом є особливо кращими. Реакції з гідроксидом лужного металу (наприклад, NaOH, KOH, LiOH) в деякому ступені є особливо кращими.

Сполуки відповідно до винаходу демонструють непередбачений, цінний фармакологічний і фармакокінетичний спектр дії. Вони, отже, є придатними для застосування як лікарські засоби для лікування і/або профілактики захворювань у людей і тварин. В рамках даного винаходу, термін "лікування" включає профілактику. Фармацевтична дієвість сполук відповідно до винаходу може бути пояснена їх дією як SERM.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для лікування і/або профілактики захворювань, краще гінекологічних захворювань, для полегшення симптомів андропаузи і менопаузи, тобто для замісної терапії чоловічими і жіночими статевими гормонами (НКТ), а саме, і для профілактики, і для лікування; для лікування порушень, що супроводжують дисменорею; лікування дисфункціональних маткових кровотеч; лікування акне; запобігання і лікування серцево-судинних захворювань; лікування гіперхолестеринемії і гіперліпідемії; запобігання і лікування атеросклерозу; для інгібування проліферації артеріальних гладком'язових клітин; для лікування респіраторного дистрес синдрому немовлят; лікування первинної легеневої гіпертензії; для запобігання і лікування остеопорозу (Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J., Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. and Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994); для запобігання втрати кісткової маси у жінок в постменопаузі, у жінок після гістероектомії або у жінок, що отримували лікування ЛГРФ агоністами або антагоністами; інгібування дозрівання сперми; лікування ревматоїдного артриту; для запобігання хвороби Альцгеймера; лікування ендометріозу; лікування міом; лікування міом і

ендометріозу в комбінації із ЛГРФ аналогами; лікування гормонозалежних пухлин (також у жінок в менопаузі), наприклад, раку молочної залози або, наприклад, ендометріальної карциноми, лікування хвороб передміхурової залози, лікування захворювань молочної залози з доброякісним перебігом, наприклад, мастопатії. Крім того, на основі їх фармакологічного профілю, сполуки відповідно до винаходу є придатними й для чоловічої й для жіночої контрацепції.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для лікування безплідності і для індукції овуляції.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для лікування і профілактики удару і хвороби Альцгеймера і інших захворювань центральної нервової системи, які супроводжуються клітинною смертю нейронів.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищезгаданих захворювань.

Даний винахід далі відноситься до способу лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищезгаданих захворювань, із застосуванням ефективної кількості сполук відповідно до винаходу.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема вищезгаданих захворювань.

Даний винахід далі відноситься до сполук відповідно до винаходу для застосування в способі лікування і/або профілактики вищезгаданих захворювань.

Даний винахід далі відноситься до лікарських засобів, що містять принаймні одну сполуку відповідно до винаходу і принаймні одну або декілька інших активних речовин, зокрема для лікування і/або профілактики вищезгаданих захворювань. Наприклад, і краще, наступні речовини можуть бути згадані як придатні активні речовини комбінацій: естрогени, гестагени і антагоністи прогестеронових рецепторів.

Естрогени є сполуками (що зустрічаються в природі або є синтетичними, стероїдними і нестероїдними сполуками), які демонструють естрогенну дію. Такими сполуками є, наприклад: етинілестрадіол, естрадіол, естрадіол сульфамат, естрадіол валерат, естрадіол бензоат, естроїни, местранол, естриол, естриол сукцинат і кон'югований естроген, включаючи кон'юговані кінські естрогени такі, як естрон сульфат, 17 $\beta$ -естрадіол сульфат, 17 $\alpha$ -естрадіол сульфат, еквілін сульфат, 17 $\beta$ -дигідроеквілін сульфат, 17 $\alpha$ -дигідроеквілін сульфат, еквіленін сульфат, 17 $\beta$ -дигідроеквіленін сульфат і 17 $\alpha$ -дигідроеквіленін сульфат. Головним чином цікавими естрогенами є етинілестрадіол, естрадіол, естрадіол сульфамат, естрадіол валерат, естрадіол-15-бензоат, естрон, местранол і естрон сульфат. Як естрогени є кращими етинілестрадіол, естрадіол і местранол, а етинілестрадіол є особливо кращим.

Гестагени, в смислі даного винаходу, означають або природний прогестерон як такий, або синтетичні похідні (стероїдні і нестероїдні), які подібно прогестерону як такому, зв'язуються з прогестероновим рецептором й, в дозуваннях, які вищі пригнічуючої овуляції дози, пригнічують овуляцію. Наступні речовини можуть бути згадані як приклади гестагенів: левоноргестрел, норгестимат, норетистерон, дидрогестерон, дроспіренон, 3-бета-гідроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (= етоногестрел), 17-деацетилноргестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, алілестренол, амгестон, хлоромадинон, ципротерон, демегестон, дезогестрел, дієногест, дигідрогестерон, диметистерон, етистерон, етинодіол діацетат, флуругестон ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гідроксиметилпрогестерон, гідроксипрогестерон, лінестренол (= ліноестренол), мецирогестрон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норетиндрон (= норетистерон), норетинодрель, норгестрел (включаючи d-норгестрел і dl-норгестрел), норгестриєнон, норметистерон, прогестерон, квінгестанол, (17альфа)-17-гідрокси-11-метил-19-норпрегна-4,15-дієн-20-ін-3-он, тиболон, тримегестон, алгестон ацетофенід, несторон, промгестон, складний ефір 17-гідроксипрогестерону, 19-нор-17-гідроксипрогестерон, 17альфа-етиніл-тестостерон, 17альфа-етиніл-19-нортестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-етил-17альфа-етиніл-гон-4-ен-3-оноксим або сполуки, розкриті в WO 00/66570, зокрема танапрогет. Левоноргестрел, норгестимат, норетистерон, дроспіренон, дидрогестерон і дієногест є кращими. Дроспіренон і дієногест є особливо кращими.

Антагоністами прогестеронових рецепторів є сполуки, які інгібують дію прогестерону на його рецепторі. Як приклади можна згадати RU 486, онапристон, лонаприсан (11 $\beta$ -(4-ацетилфеніл)-17 $\beta$ -гідрокси-17 $\beta$ -(1,1,2,2,2-пентафторетил)естра-4,9-дієн-3-он, порівн. WO 98/34947) і сполуки, заявлені в WO 08/58767.

Винахід також відноситься до фармацевтичних препаратів, які містять принаймні одну сполуку загальної формули I (або її фізіологічно сумісні кислотні-адитивні солі з органічними і неорганічними кислотами), і до застосування цих сполук для одержання лікарських засобів, зокрема у випадку згаданих вище показань.

5 Сполуки можуть застосовуватися у випадку згаданих вище показань, і шляхом перорального, і шляхом парентерального введення.

Сполуки також можуть застосовуватися в комбінації із природним вітаміном D3 або з аналогами кальцитриолу для остеогенезу або як підтримуюча терапія у випадку терапій, які викликають втрату кісткової маси (наприклад, терапії глюкокортикоїдами, хіміотерапії).

10 Сполуки загальної формули I також можуть застосовуватися в комбінації із антагоністами прогестеронових рецепторів або в комбінації із чистим естрогеном й, зокрема, для застосування в гормонозамісній терапії та для лікування гінекологічних розладів, і для контролю жіночої фертильності. Терапевтичний засіб, що містить естроген і чистий антиестроген для одночасного, послідовного або окремого застосування для селективної естрогенної терапії

15 перименопаузальних або постменопаузальних станів вже описаний в EP-A 0 346 014.

Сполуки загальної формули I також можуть вводитися в комбінації із гестагенами, речовинами з гестагенною дією або з КПК (комбінований пероральний контрацептив), зокрема для застосування у жінок в менопаузі для лікування гінекологічних захворювань, таких, як

20 ендометріоз, міоми або порушення менструального циклу, наприклад, дисменореї або гіперменореї, або для лікування гормонозалежних пухлин, наприклад раку молочної залози.

Сполуки загальної формули I можуть вводитися і безперервно (наприклад один раз щодня) і в переривчастих режимах. Можна згадати, наприклад, (але не винятково) режими лікування, такі, як один раз на тиждень, один раз на місяць, щоденний впродовж декількох днів, зокрема, днів жіночого менструального циклу (наприклад, впродовж 14 послідовних днів секреторної

25 фази або декількох днів в середині менструального циклу). Сполуки загальної формули I також можуть вводитися безперервно впродовж більш тривалого періоду лікування (наприклад, 14-168 послідовних днів) з наступною паузою у лікуванні, яка або є чітко встановленою (наприклад, 14-84 днів), або є гнучкою й триває до початку наступної менструальної кровотечі. В цих переривчастих режимах лікування сполуки загальної формули I можуть вводитися самі або в

30 комбінації із вищезгаданими препаратами комбінованого лікування, а ті, у свою чергу, можуть бути введені безперервно або же переривчасто.

Сполуки відповідно до винаходу можуть мати системну і/або місцеву дію. Для цієї мети, вони можуть вводитися придатним шляхом, наприклад, перорально, парентерально,

35 пульмонально, назально, сублінгвально, лінгвально, букально, ректально, дермально, трансдермально, кон'юнктивально, отично або у вигляді імплантату або стенту.

Цими шляхами застосування, сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися в придатних лікарських формах.

Лікарські форми, які функціонують відповідно до відомого рівня техніки, зі швидким і/або модифікованим вивільненням сполук відповідно до винаходу, що містять сполуки відповідно до

40 винаходу в кристалічному і/або аморфізованому і/або розчиненому вигляді, є придатними для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток (непокритих або покритих таблеток, наприклад, з ентеросолюбільними покриттями або покриттями з відстроченим розчиненням або нерозчинними покриттями, які контролюють вивільнення сполуки відповідно до винаходу), таблеток, які швидко розпадаються в порожнині рота або плівок/облаток, плівок/ліофілізатів,

45 капсул (наприклад, твердих желатинових або м'яких желатинових капсул), драже, гранул, пелет, порошоків, емульсій, суспензій, аерозолів або розчинів.

Парентеральне застосування може виконуватися для запобігання стадії всмоктування(наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтракардіально, інтраспінально або інтралюмбарно) або з включенням усмоктування (наприклад,

50 внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, черезшкірно або внутрішньочеревно). Придатними лікарськими формами для парентерального застосування є, серед інших, ін'єкція і інфузія препаратів у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Придатними лікарськими формами для інших шляхів введення є, наприклад, інгаляційні

55 фармацевтичні форми (наприклад, інгалятори для порошоків, розпилювачі), краплі в ніс, розчини, і розпилювані розчини; таблетки для лінгвального, сублінгвального або букального введення, плівки/облатки або капсули, супозиторії, препарати для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, збовтувані суміші), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, піни, присипки,

імпланти, внутрішньоматочні системи IUS для вивільнення ліків (наприклад, внутрішньоматочні спіралі), піхвові кільця або стенти.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути переведені в установлені лікарські форми. Це можна виконати способом, який відомий як такий, шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними наповнювачами. Ці наповнювачі включають серед іншого носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори і диспергуючі або змочувальні речовини (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), сполучні (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні і природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиокисники, такі, як аскорбінова кислота), барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі, як оксиди залоза) і речовини, що корегують смак і/або запах.

Даний винахід далі відноситься до лікарських засобів, які містять принаймні одну сполуку відповідно до винаходу, звичайно разом з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними наповнювачами, та їх застосування з метою, встановленою вище.

У випадку перорального введення, кількість становить близько 0.01-100 мг/кг маси тіла на день. Кількість сполуки загальної формули I, що підлягає введенню, варіюється в широкому діапазоні і може покривати кожну ефективну кількість. Залежно від стану, що піддається лікуванню, і способу введення, кількість сполуки, що вводиться, може становити 0.01-100 мг/кг маси тіла на день.

Однак, необов'язково, в деяких випадках може існувати необхідність в відхиленні від встановлених кількостей, а саме залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної відповіді на активну речовину, типу препарату і моменту часу або інтервалу, в якій має місце застосування. Таким чином, в деяких випадках може бути достатньо застосовувати кількість, меншу, ніж вищезгадана мінімальна кількість, тоді як в інших випадках встановлена верхня межа повинна бути перевищена. У випадку введення великих кількостей, може бути доцільним виконання розділення останніх на декілька окремих доз, що вводяться впродовж дня.

Відсоткові значення вмісту, зазначені у наступних дослідженнях і прикладах, є, якщо не визначене інше, відсотковими вмістами за масою; частини є частинами за масою. Частини розчинників, ступені розведення і інформація про концентрації для розчинів рідина/рідина відносяться в кожному випадку до об'єму.

Список скорочень, хімія

Скорочення і акроніми:

CI	хімічна іонізація (в MC)
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ДМФА	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
теор.	"від теоретичного" (стосовно виходу)
ESI	іонізація методом електророзпилення (в MC)
ГХ-МС	газова хроматографія в сполученні з мас-спектроскопією
год.	година(-и)
ВЕРХ	високоєфективна (високого тиску) рідинна хроматографія
РХ-МС	рідинна хроматографія в сполученні з мас-спектроскопією
Знайдена маса	маса, знайдена за мас-спектром
хв	хвилина(-и)
МС	мас-спектроскопія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
R <sub>f</sub>	індекс утримання (в ТШХ)
R <sub>t</sub>	час утримання (в ВЕРХ)
КТ	кімнатна температура
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран

Очищення сполук відповідно до винахід

В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу можуть бути очищені за допомогою препаративної ВЕРХ, наприклад, з використанням автоочисних апаратів від компанії Waters (детектування сполук за допомогою УФ-детектування і іонізація методом електророзпилення) в комбінації із доступними для придбання, попередньо укомплектованими ВЕРХ колонками (наприклад, колонка XBridge (от Waters), C18, 5 мкм, 30×100 мм). Як системи розчинників використовували суміш ацетонітрил / вода + 0.1 % ТФО або 0.1 % мурашиної кислоти. Замість ацетонітрилу, наприклад, також можна використовувати метанол.

Потік під час очищення становить 50 мл/хв.

В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу очищали, дотримуючись наступного методу (ВЕРХ-метод 1):

5 ВЕРХ автоочисна система Waters Pump 2525, Пристрій керування зразками 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, ZQ 4000, колонка: XBridge C18, 5 мкм, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник: вода з 0.1 % мурашиної кислоти-ацетонітрил 99:1, 0-1 хвилини; 99:1 -> 1:99, 1-7.5 хвилини; 1:99, 7.5-10 хвилини, детектування на DAD з діапазоном сканування 210-400 нм, ELSD, MC ESI (+), ESI (-), з діапазоном сканування 160-1000 m/z.

В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу очищали, дотримуючись наступного методу (ВЕРХ-метод 2):

10 XBridge C18, 5 мкм, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник: вода з 0.1 % мурашиної кислоти-метанол 70:30, 0-1 хвилини; 70:30 -> 1:99, 1-7.5 хвилини; 1:99, 7.5-10 хвилини, інші умови були подібними Методу 1.

Сушку виморожувановим або вакуумне центрифугування використовували для видалення суміші розчинників для ВЕРХ. Одержані таким чином сполуки могли знаходитися у вигляді ТФО солі або солі мурашиної кислоти і могли бути перетворені на відповідні вільні основи за допомогою стандартних лабораторних методик, які відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу могли бути очищені за допомогою хроматографії з силікагелем. Для цього, можна було би, наприклад, використовувати попередньо заправлені силікагелем картриджі (наприклад, від компанії Separtis, Isolute® Flash silica gel) в комбінації із хроматографом Flashmaster II (Argonaut/Biotage) і розчинниками або сумішами розчинників для хроматографії такими, як, наприклад, гексан, етилацетат і дихлорметан, і метанол, причому також могли бути використані домішки водного розчину аміаку.

Структурний аналіз сполук відповідно до винаходу:

25 В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу аналізували за допомогою РХ-МС:

Один із використаних методів аналізу ґрунтувався на наступних параметрах:

Система Waters Acquity СВЕРХ-МС: Пристрій керування бінарним розчинником, Пристрій керування зразками/Органайзер, Пристрій керування колонкою, PDA, ELSD, SQD 3001, колонка: Acquity BEH C18, 1.7 мкм, 50×2.1 мм. Воду з 0.1 % ТФО або з 0.1 % мурашиної кислоти використовували як розчинник А. Розчинник В складався із ацетонітрилу. Градієнт 0-1.6 хв 1-99 % В, 1.6-2.0 хв 99 % В, потік 0.8 мл/хв, температура 60 °С, розчин зразка 1.0 мг/мл в суміші ацетонітрил/вода 7:3, інжекція 2.0 мкл, детектування на DAD з діапазоном сканування 210-400 нм, ELSD, MC ESI (+), ESI (-), з діапазоном сканування 160-1000 m/z.

35 В деяких випадках сполуки відповідно до винаходу аналізували за допомогою РХ-МС: час утримання  $R_t$  із РХ-МС аналізу: детектування: УФ = 200 - 400 нм (ВЕРХ система Acquity від компанії Waters)/МС 100-800 дальтон; 20 В (Micromass / Waters ZQ 4000) в ESI позитив. методика (для одержання позитивно заряджених молекулярних іонів); ВЕРХ колонка: X Bridge (Waters), 2.1×50 мм, BEH 1.7 мкм; розчинник: А: вода/0.05 % мурашиної кислоти, В: ацетонітрил. Градієнт: 10-90 % В в 1.7 хв, 90 % В впродовж 0.2 хв, 98-2 % В в 0.6 хв; швидкість потоку: 1.3 мл / хв.

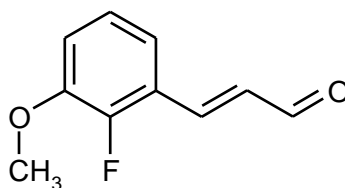
В деяких випадках для реєстрації мас-спектра використовували прилад Waters ZQ4000 або Single Quadrupol API (іонізація при атмосферному тиску) мас-детектор (Waters).

Наступні символи використовуються при зазначенні ЯМР даних сполук відповідно до винаходу:

s	синглет
d	дублет
t	триплет
q	квадруплет
quin	квінтуплет
m	мультиплет
br	широкий
mc	центрований мультиплет

45 Проміжна сполука 1-2

(2E)-3-(2-Фтор-3-метоксибеніл)акриальдегід

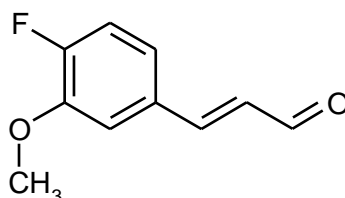


5 50 г гідроксиду калію розчиняли в 250 мл води, і добавляли 50 г (0.324 моль) 2-фтор-3-метоксибензальдегіду в 200 мл дихлорметану. 57.16 г ацетальдегіду в 250 мл води добавляли по краплях протягом 3 годин. Перемішування продовжували протягом ночі і протягом 1 дня при кімнатній температурі. По краплях добавляли 15 г ацетальдегіду в 60 мл води. Суміш перемішували протягом додаткових 24 годин при кімнатній температурі. Суміш збовтували три рази з дихлорметаном. Значення pH об'єднаних органічних фаз встановлювали на 5-6 за допомогою суміші оцтова кислота-вода 1:4, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5 і 90:10). Одержували 38 г (65 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 3.92 (s, 3H), 6.77 (dd, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 9.73 (d, 1H).

Проміжна сполука 2-2

15 (2E)-3-(4-Фтор-3-метоксифеніл)акриальдегід

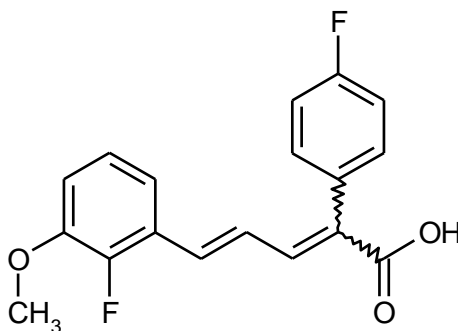


20 142 мл 20 % розчину гідроксиду калію добавляли до 50 г (0.324 моль) 4-фтор-3-метоксибензальдегіду в 250 мл дихлорметану. 73 мл (1.298 моль) ацетальдегіду в 210 мл води добавляли по краплях при температурі нижче 30 °C протягом 2 годин. Перемішування продовжували протягом ночі при кімнатній температурі. В кожний із чотирьох днів, 1 моль-еквівалент ацетальдегіду добавляли по краплях 3-ма порціями по 6 мл і перемішування продовжували протягом ночі або протягом вихідних днів. Реакційну суміш збовтували три рази з дихлорметаном. Значення pH об'єднаних органічних фаз встановлювали на 5-6 за допомогою суміші оцтова кислота-вода 1:3, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 90:10, 85:15, 80:20 і 70:30). Одержували 17.56 г (30 % від теор.) продукту.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 3.93 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 9.69 (d, 1H).

Проміжна сполука 1-3

(2E,4E)-5-(2-Фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пента-2,4-дієнова кислота



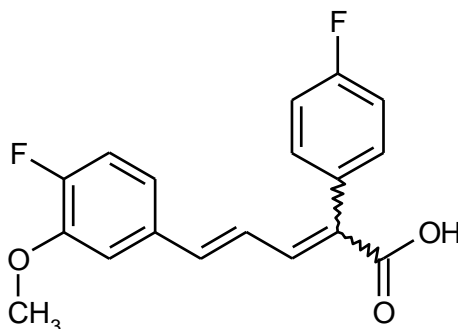
35 17.88 г (0.116 моль) (4-фторфеніл)оцтової кислоти і 32.2 мл (0.232 моль) триетиламіну добавляли до 19.00 г (0.105 моль) (2E)-3-(2-фтор-3-метоксифеніл)акриальдегіду і 21.9 мл (0.232 моль) оцтового ангідриду. Суміш перемішували протягом 10 годин при 100 °C і протягом

ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода з 5 об. % концентрованої соляної кислоти і три рази екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази два рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли суміш діізопропіловий ефір-гексан 1:1, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили в сушильній шафі. Виділяли 21.0 г (63 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): головний ізомер: δ = 3.88 (s, 3H), 6.82-6.96 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.76 (d, 1H).

Проміжна сполука 2-3

(2E,4E)-5-(4-Фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пента-2,4-дієнова кислота



15.3 мл (162.2 ммоль) оцтового ангідриду і 22.5 мл (162.3 ммоль) триетиламіну добавляли до 15.2 г (84.4 ммоль) (2E)-3-(4-фтор-3-метоксифеніл)акриальдегіду і 13 г (84.3 ммоль) (4-фторфеніл)оцтової кислоти. Суміш перемішували протягом 8 годин при 100 °С. Цю реакційну суміш, разом з другою сумішшю (15.95 г (88.5 ммоль) (E)-3-(4-фтор-3-метоксифеніл)-пропеналю) виливали в 800 мл суміші лід/вода з 5 об. % концентрованої соляної кислоти, і перемішували. Суміш два рази екстрагували 300 мл дихлорметану і два рази 500 мл хлороформу. Об'єднані органічні фази нагрівали до тих пір, поки вся суха речовина не розчинялась; потім три рази промивали 200 мл води, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Залишок перемішували в суміші н-гексан і діізопропіловий ефір 1:1 протягом 1 години нагрівання зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували, на завершення на льодяній бані, тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням, промивали знову сумішшю н-гексан-діізопропіловий ефір 1:1 і сушили в вакуумній сушильній шафі. Виділяли 38.67 г (71 % від теор.) продукту.

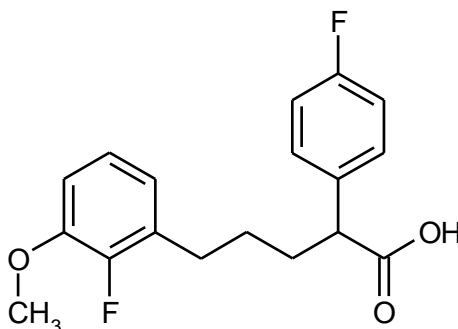
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): головний ізомер: δ = 3.87 (s, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.86-7.18 (m, 6H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.72 (d, 1H).

Приклади проміжної сполуки 4

Загальний опис 4 для одержання 4: 1 г дієнкарбонової кислоти розчиняли в 20 мл тетрагідрофурану і гідрували з 0.1 г 10 мас. % паладію на активованому вугіллі при нормальному тиску до тих пір, поки водень не абсорбується повністю. Каталізатор відфільтровували на кізельгурі і промивали тетрагідрофураном. Фільтрат упарювали досуха. Продукт утворювався кількісно.

Проміжна сполука 1-4

5-(2-Фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пентанова кислота

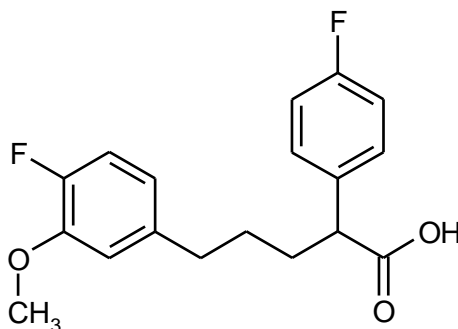


21.0 г (66.4 ммоль) (2E,4E)-5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пента-2,4-дієнової кислоти піддавали реакції відповідно до загального опису 4.

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

Проміжна сполука 2-4

5 5-(4-Фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пентанова кислота



10 38.9 г (123.0 ммоль) (2E,4E)-5-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пента-2,4-дієнної кислоти піддавали реакції відповідно до загального опису 4. Одержували 39.5 г (100 % від теор.) продукту.

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

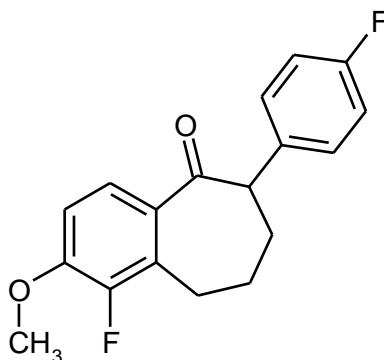
15 Приклади проміжної сполуки 5

Загальний опис 5 для одержання 5 при запобіганні потрапляння вологи повітря: 1 г карбонової кислоти розчиняли в 5-7.2 мл метансульфонової кислоти і порціями, при охолодженні добавляли 2.7-2.8 еквівалента пентаоксиду фосфору. Суміш перемішували протягом 3-16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода і збовтували з етилацетатом три рази. Об'єднані органічні фази промивали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію до тих пір, поки промивна вода не мала рН 7-8, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання.

25 Загальний опис 5-А для одержання 5 при запобіганні потрапляння вологи повітря: 1 г карбонової кислоти розчиняли в прибіл. 5-10 мл трифторметансульфонової кислоти. 2.8 еквівалентів пентаоксиду фосфору добавляли 3-ма порціями при 5-20 °С. Перемішування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода і перемішували протягом додаткових 30 хв. Водну фазу збовтували три рази з етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водою, насиченим розчином хлориду натрію і розчином карбонату натрію до тих пір, поки промивна вода не мала рН 7-8, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Проміжна сполука 1-5

1-Фтор-6-(4-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он



35

21.0 г (65.6 ммоль) 5-(2-фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пентанової кислоти піддавали реакції при 5-10 °С відповідно до загального опису 5-А. Після перемішування протягом додаткових 30 хв, осад відфільтровували з відсмоктуванням і промивали водою

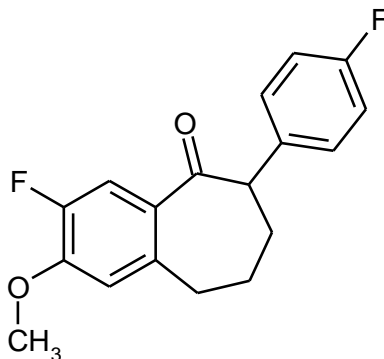


чотири рази. Залишок сушили при 40 °С в сушильній шафі. Одержували 18.6 г (94 % від теор.) продукту.

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

5 Проміжна сполука 2-5

3-Фтор-6-(4-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он



10 37.5 г (117 ммоль) 5-(4-фтор-3-метоксифеніл)-2-(4-фторфеніл)пентанової кислоти піддавали реакції відповідно до загального опису 5. Після перемішування протягом додаткових 3 годин при кімнатній температурі, суміш виливали в суміш лід/вода і перемішували знову. Суміш екстрагували за допомогою 1 л дихлорметану. Органічну фазу три рази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази водою, і концентрували шляхом упарювання.

15 Залишок розчиняли в 700 мл хлороформу і сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування добавляли активоване вугілля, відфільтровували на ПТФЕ фільтрі і упарювали досуха. Одержували 34.15 г (96 % від теор.) продукту.

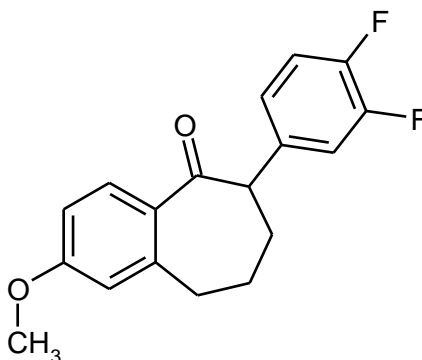
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.72-1.88 (m, 1H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.96 (ddd, 1H), 3.13 (mc, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.03 (tt, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.48 (d, 1H).

20 Одержання проміжних сполук 5 з використанням паладієвого каталізу

Загальний опис 5-vPd для одержання 5 за допомогою паладієвого каталізу під атмосферою аргону: 1.3 еквіваленти трет-бутилату натрію, 0.05 еквівалентів ацетату паладію(II) і 0.024 еквівалентів ксантфосу поміщають в тетрагідрофуран (20 мл/1 г кетону) під аргonom. Добавляли по краплях 1 еквівалент 2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону (кетону), розчиненого в тетрагідрофурані (5 мл/1 г кетону). Після перемішування протягом додаткових 10 хвилин, по краплях добавляли 1 еквівалент арилброміду в тетрагідрофурані (5 мл/1 г арилброміду). Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 10-25 годин. Реакційну суміш охолоджували і виливали в буфер на основі фосфату калію з pH 7. Суміш екстрагували етилацетатом чотири рази. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію або сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60.

Проміжна сполука 3-5

6-(3,4-Дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он



35

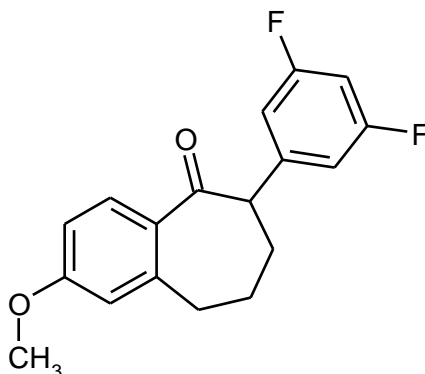
29.55 г (155.3 ммоль) 2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 5-vPd з 29.98 г (155.4 ммоль) 4-бром-1,2-фторбензолу.

Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-ацетон 95:5; друга колонка, розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5). Виділяли 12.4 г (26 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 4-5

6-(3,5-Дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он

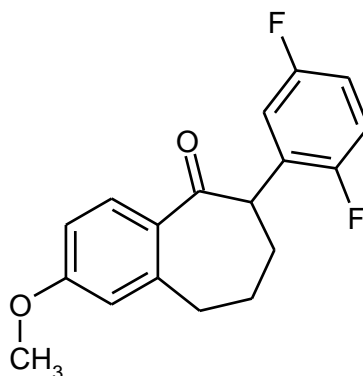


23 г (120.9 ммоль) 2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 5-vPd з 23.33 г (120.9 ммоль) 1-бром-3,5-фторбензолу. Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-ацетон 95:5). Виділяли 21 г (57 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 5-5

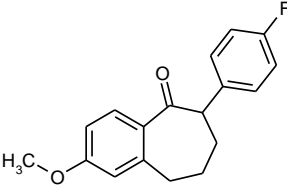
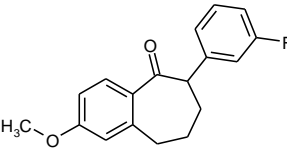
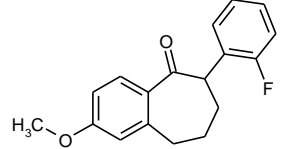
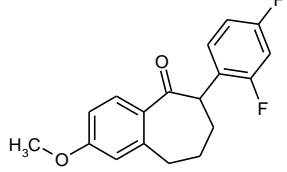
6-(2,5-Дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он



24.63 г (129.5 ммоль) 2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 5-vPd з 25 г (129.5 ммоль) 1-бром-2,5-фторбензолу. Суміш перемішували протягом 30 годин при нагріванні зі зворотним холодильником, протягом ночі при кімнатній температурі і знову протягом 3 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 94:6, 93:7, 92:8, 90:10 і 80:20). Виділяли 9.53 г (24 % від теор.) продукту. Фракції, які містять проміжну сполуку, очищали знову використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан-етилацетат 95:5, 93:7 і 90:10). Одержували додаткові 7.55 г (19 % від теор.) продукту.

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

Наступні проміжні сполуки одержували подібним чином за реакцією 2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону з арилгалогенідами.

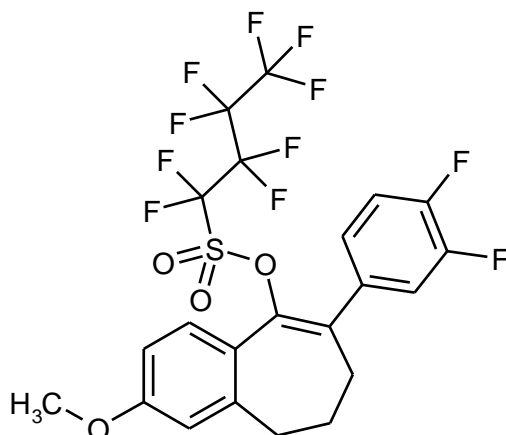
Проміжна сполука	Арил галогенід	Назва проміжної сполуки	Приклад структури	Аналітичні дані
6-5	1-бром-4-фторбензол	6-(4-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d <sub>1</sub> ): δ = 1.74 – 1.91 (m, 1H), 2.01 – 2.25 (m, 3H), 2.89 – 3.01 (m, 1H), 3.06 – 3.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H), 6.74 – 6.78 (m, 1H), 6.78 – 6.85 (m, 1H), 6.98 – 7.07 (m, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 7.71 (d, 1H).
7-5	1-бром-3-фторбензол	6-(3-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-ЯМР (сирий продукт, вибрані сигнали, 400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ = 1.55 – 1.68 (m, 1H), 2.87 – 2.95 (m, 1H), 3.09 – 3.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.22 (dd, 1H), 6.84 – 6.91 (m, 2H), 7.27 – 7.34 (m, 1H), 7.54 (d, 1H).
8-5	1-бром-2-фторбензол	6-(2-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub> (284.3). <sup>1</sup> H-ЯМР (сирий продукт, вибрані сигнали, 300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ = 3.79 (s, 3H), 4.21 (dd, 1H).
9-5	1-бром-2,4-дифторбензол	6-(2,4-дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-он		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ = 1.60 - 1.70 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 1H), 3.11 - 3.19 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.20 - 4.24 (m, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 2H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H)

#### Приклади проміжної сполуки 6

- Загальний опис 6-1 для одержання 6 під атмосферою аргону: 1 г кетону розчиняли в 4.5-12.5 мл безводного тетрагідрофурану і при 3 °С добавляли 1.2 еквівалента 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепіну. При цій температурі, по краплях добавляли 1.2 еквівалента 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонілфториду в безводному тетрагідрофурані (1 г в 0.6-4.5 мл). Суміш перемішували протягом додаткових 2 годин при 3 °С і протягом ночі при кімнатній температурі. Потім суміш виливали в насичений розчин гідрокарбонату натрію (10-20 мл розчин на 1 г кетону), і три рази екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром (прибл. 10-20 мл на 1 г кетону). Об'єднані органічні фази два рази промивали насиченим розчином хлориду натрію (прибл. 5-20 мл на 1 г кетону), сушили над сульфатом магнію і упарювали досуха. До залишку добавляли пентан і суміш перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі. Суміш фільтрували з відсмоктуванням, промивали знову пентаном і сушили в сушильній шафі при кімнатній температурі.

- Загальний опис 6-2 для одержання 6 під атмосферою аргону: 1 г кетону розчиняли в 5-7.5 мл суміші безводний тетрагідрофуран/трет-бутилметиловий ефір (1:1 - 4:3) і добавляли 2.4 еквіваленти 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепіну. При цій температурі, добавляли по краплях 2.4 еквіваленти 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонілфториду в безводному тетрагідрофурані (1 г в 1 мл). Суміш перемішували протягом додаткових 3 годин при 3 °С. Суміші дозволяли досягти кімнатної температури, добавляли насичений розчин карбонату калію, фази розділяли і водну фазу збовтували два рази з трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію і упарювали досуха.

Проміжна сполука 1-6  
8-(3,4-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат



5

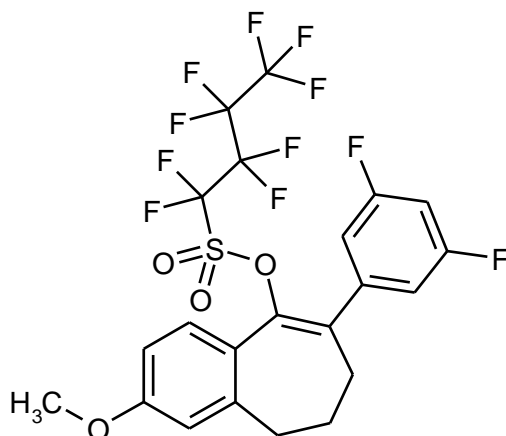
12.40 г (41.0 ммоль) 6-(3,4-дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 6-2. Виділяли 23.80 г (99 % від теор.) сирого продукту.

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

Проміжна сполука 2-6

8-(3,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат

15



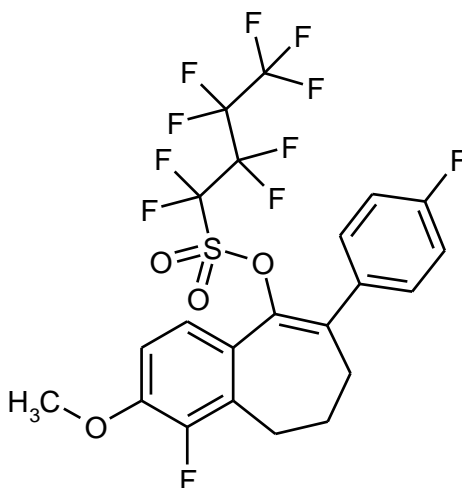
12.50 г (41.3 ммоль) 6-(3,5-дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 6-2. Виділяли 24.00 г (99 % від теор.) сирого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.23 (t, 2H), 2.40 (quin, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.45 (d, 1H).

Проміжна сполука 3-6

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат

25

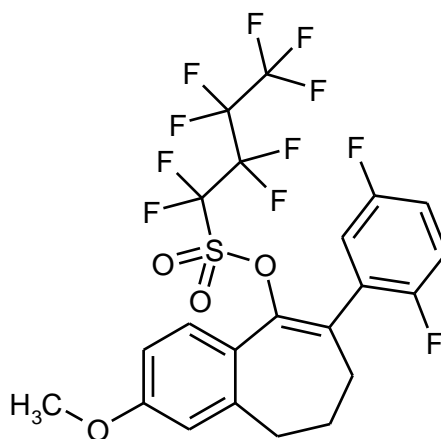


19.00 г (62.8 ммоль) 1-фтор-6-(4-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 6-1. Виділяли 36.00 г (98 % від теор.) сирого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>3</sub>): δ = 2.24 (t, 2H), 2.37 (quin, 2H), 2.94 (dt, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.93 (t, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H).

### Проміжна сполука 4-6

8-(2,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-  
10 нонафторбутан-1-сульфонат

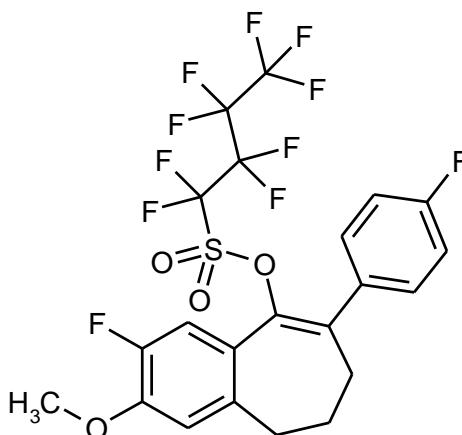


15 15.5 г (51.3 ммоль) 6-(2,5-дифторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 6-1, але без обробки пентаном. Виділяли 33.81 г (113 % від теор.) сирого продукту.

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

Проміжна сполука 5-6

20 2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-  
нонафторбутан-1-сульфонат

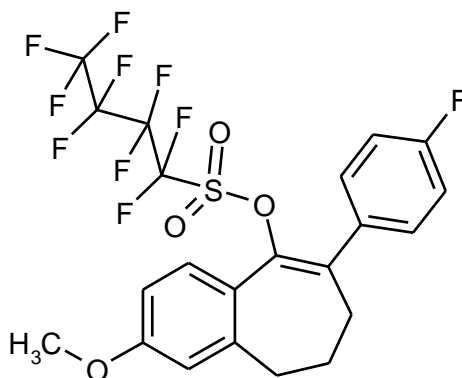


32.1 г (106.2 ммоль) 3-фтор-6-(4-фторфеніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензо[7]анулен-5-ону піддавали реакції відповідно до загального опису 6-1. Суміш перемішували протягом додаткових 3 днів при кімнатній температурі. Добавляли додаткові 0.42 еквіваленти 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепіну і 0.40 еквіваленти 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонілфториду і суміш перемішували протягом додаткових 2 годин при кімнатній температурі. Суміш оброблювали, як описано в описі 6-1, але без обробки пентаном. Виділяли 71.5 г (115 % від теор.) сирого продукту.

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

Проміжна сполука 6-6

8-(4-Фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат



13.5 г (47 ммоль) 6-(4-фтор-феніл)-2-метокси-6,7,8,9-тетрагідро-бензоциклогептен-5-ону добавляли в 100 мл ТГФ, і по краплям, з охолодженням на льодяній бані, добавляли 10.6 мл DBU (1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен) і 12.8 мл фторангіриду перфторбутан-1-сульфонової кислоти, розбавленої 20 мл ТГФ. Суміш перемішували протягом 2 годин з охолодженням на льодяній бані і протягом 19 годин при кімнатній температурі. Добавляли насичений розчин гідрокарбонату натрію, фази розділяли і водну фазу два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію. Суміш сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували шляхом упарювання і сушили в вакуумі. Одержували 37 г залишку, який піддавали реакції далі без проведення аналізу.

Наступні проміжні сполуки одержували подібним чином:

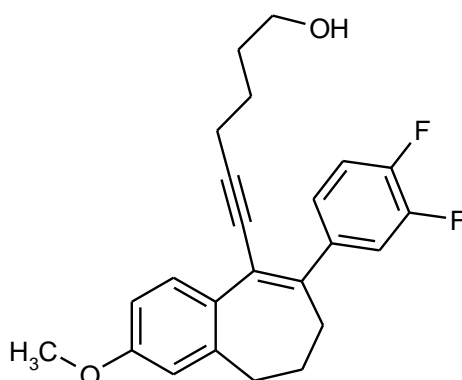
Проміжна сполука	Назва проміжної сполуки	Структура проміжної сполуки
7-6	8-(3-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат	
8-6	8-(2-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат	
9-6	8-(2,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат	

Проміжні сполуки для 7

- Загальний опис 7 для одержання 7 під атмосферою аргону і при запобіганні потрапляння  
 5 вологи: 1 г нафталенового ефіру розчиняли в прибіл. 8-13 мл безводного N,N-  
 диметилформаміду. Добавляли 2.5-2.6 еквіваленти алкінолу, 4.1 еквіваленти триетиламіну і  
 0.033 еквіваленти тетракіс-(трифенілфосфін)-паладію(0). Суміш перемішували протягом 0.5-1.5  
 10 годин при 80 °С. Реакційну суміш охолоджували і леткі компоненти вилучали в вакуумі  
 масляного насосу на роторному випарнику. Залишок вносили в етилацетат і три рази  
 промивали водою. Суміш сушили над сульфатом магнію або сульфатом натрію і упарювали  
 досуха. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60.

Проміжна сполука 1-7

6-[8-(3,4-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол



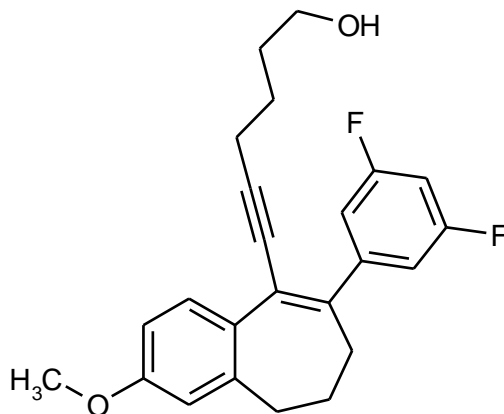
15

- 23.8 г (40.7 ммоль) 8-(3,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-  
 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату і 11.3 мл (102.5 ммоль) гекс-5-ин-1-олу піддавали  
 реакції відповідно до загального опису 7. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60  
 20 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 8:2, 6:4 і 1:1). Виділяли 12.9 г (83 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 2-7

5 6-[8-(3,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол

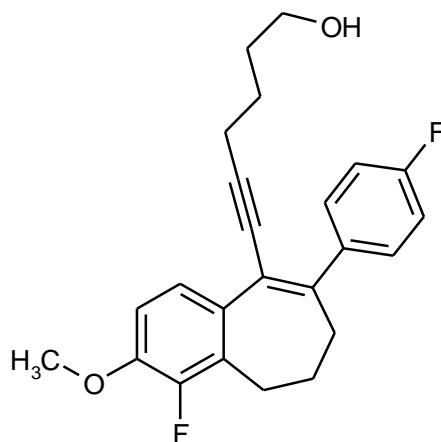


24.0 г (41.1 ммоль) 8-(3,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату і 10.15 г (103.4 ммоль) гекс-5-ин-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 7. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 8:2, 6:4 і 1:1). Виділяли 10.6 г (67 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 3-7

15 6-[4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол



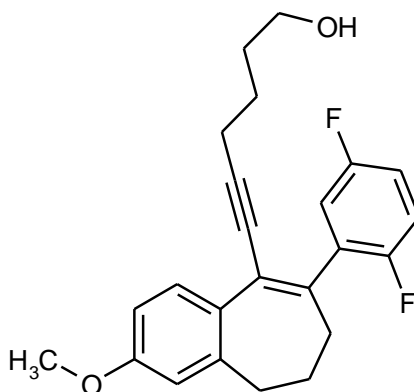
36.00 г (61.6 ммоль) 4-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату і 15.22 г (155.1 ммоль) гекс-5-ин-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 7. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 8:2, 6:4 і 1:1). Виділяли 10.1 г (43 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.17 (mc, 1H), 1.48-1.60 (m, 4H), 2.20 (quin, 2H), 2.26-2.35 (m, 4H), 2.78 (dt, 2H), 3.60 (mc, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.88 (t, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H).

Проміжна сполука 4-7

6-[8-(2,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол



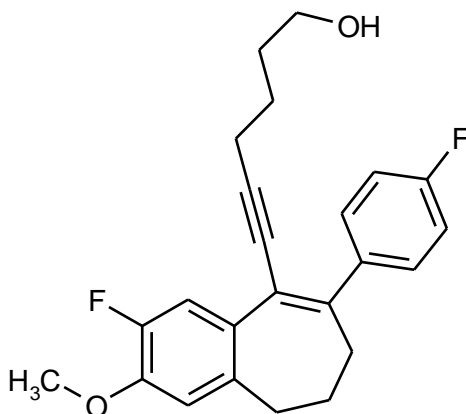


33.0 г (56.5 ммоль) 8-(2,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату і 14.21 г (144.8 ммоль) гекс-5-ин-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 7. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 9:1, 8:2 і 1:1). Виділяли 12.55 г (58 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.49 (мс, 4Н), 2.17-2.32 (м, 6Н), 2.70 (мс, 2Н), 3.58 (мс, 2Н), 3.84 (с, 3Н), 6.77 (d, 1Н), 6.84 (dd, 1Н), 6.90-6.99 (м, 1Н), 7.04 (dt, 1Н), 7.21-7.28 (м, 1Н), 7.49 (d, 1Н).

Проміжна сполука 5-7

6-[2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол



71.5 г (122.3 ммоль) 2-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл-1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонату і 30.86 г (314.4 ммоль) гекс-5-ин-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 7. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 9:1, 8:2 і 1:1). Виділяли 13.94 г (30 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.46-1.63 (м, 4Н), 2.16-2.37 (м, 6Н), 2.64 (t, 2Н), 3.60 (мс, 2Н), 3.92 (с, 3Н), 6.79 (d, 1Н), 7.05 (мс, 2Н), 7.30 (d, 1Н), 7.58 (мс, 2Н).

Наступні проміжні сполуки одержували шляхом, що подібний приведеному в загальному описі 7, необов'язково з додаванням 0.4 еквівалента йодиду міді(I):

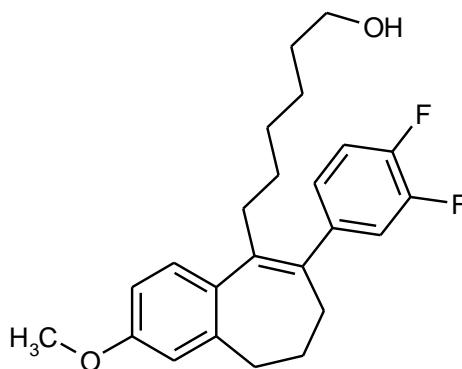
Проміжна сполука	Назва проміжної сполуки	Структура проміжної сполуки	Аналітичні дані
6-7	6-[8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол		$C_{24}H_{25}FO_2$ (364.5). $^1H$ -ЯМР (вибрані сигнали, 400 МГц, хлороформ- $d_1$ ): $\delta$ = 1.58 – 1.76 (m), 2.17 – 2.36 (m), 2.67 (t, 3H), 3.56 – 3.61 (m, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.01 – 7.09 (m, 2H), 7.01 – 7.09 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 – 7.63 (m, 2H).
7-7	6-[8-(3-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол		МС (ESI позит.): Знайдена маса = 364.00
8-7	6-[8-(2-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол		$C_{24}H_{25}FO_2$ (364.5). $^1H$ -ЯМР (вибрані сигнали, 300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ = 1.21 – 1.35 (m, 4H), 2.06 – 2.20 (m, 6H), 2.55 – 2.66 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.28 (t, 1H), 6.80 – 6.88 (2H), 7.15 – 7.23 (m, 2H), 7.27 – 7.37 (m, 2H), 7.45 (mc, 1H).
9-7	5-[8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]пент-4-ин-1-ол		$C_{23}H_{23}FO_2$ (350.4). МС (ESI позит.): Знайдена маса = 350.0.
10-7	5-[8-(2,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-ол		$^1H$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): $\delta$ = 1.22 – 1.33 (m, 4H), 2.09 – 2.17 (m, 6H), 2.58 – 2.61 (m, 2H), 3.24 – 3.29 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.31 (t, 1H), 6.82 – 6.85 (m, 2H), 7.04 – 7.08 (m, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 1H).

Проміжні сполуки для 8

Проміжна сполука 1-8

5

6-[8-(3,4-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол

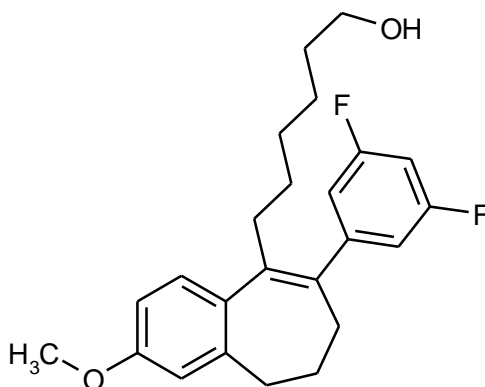


11.8 г (30.9 ммоль) 6-[8-(3,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу і 1.41 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі в 300 мл 0.2 % метанольного розчину гідроксиду калію гідрували при кімнатній температурі і нормальному тиску. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням, знову промивали метанолом і концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в дихлорметан і три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 11.3 г продукту (83 % від теор.)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.09-1.29 (m, 6H), 1.43 (quin, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.54 (mc, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.05 (ddd, 1H), 7.13 (mc, 1H), 7.22 (d, 1H).

Проміжна сполука 2-8

6-[8-(3,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол:

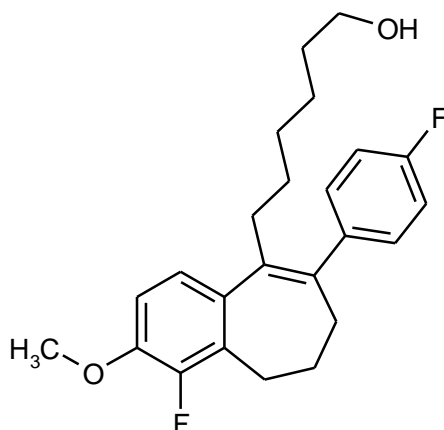


10.0 г (26.1 ммоль) 6-[8-(3,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу і 1.195 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі в 300 мл 0.2 % метанольного розчину гідроксиду калію гідрували при кімнатній температурі і нормальному тиску. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням, знову промивали метанолом і концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в дихлорметан і три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 10.1 г (100 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 3-8

6-[4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол

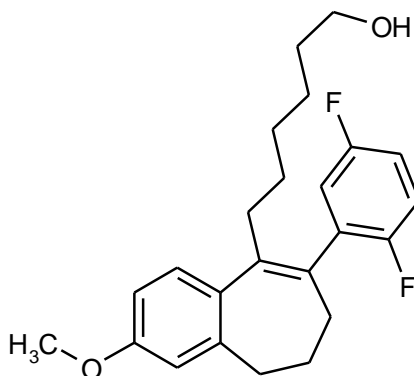


10.0 г (26.1 ммоль) 6-[4-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу і 1.2 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі в 300 мл 0.2 % метанольного розчину гідроксиду калію гідрували при кімнатній температурі і нормальному тиску. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням, знову промивали метанолом і концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в дихлорметан і три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 10.1 г (99 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 4-8

6-[8-(2,5-Дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол

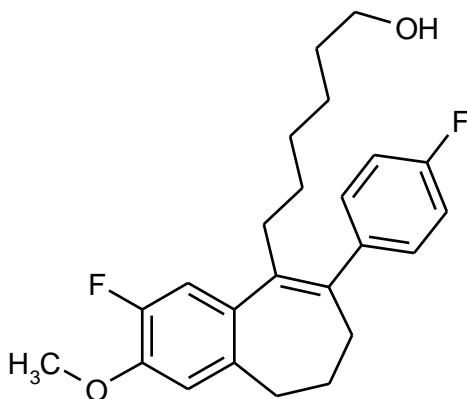


12.5 г (36.7 ммоль) 6-[8-(2,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу і 1.2 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі в 250 мл 0.2 % метанольного розчину гідроксиду калію гідрували при кімнатній температурі і нормальному тиску. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням, знову промивали метанолом і концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в дихлорметан і три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 10.62 г (84 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 5-8

6-[2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол

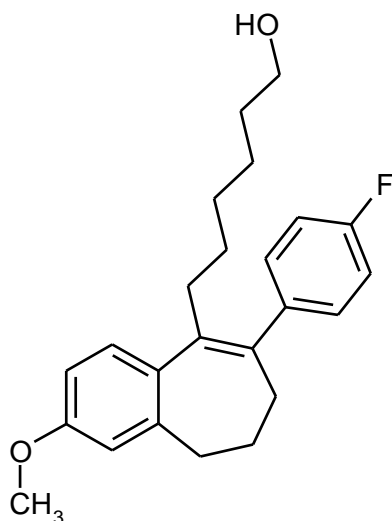


13.8 г (36.1 ммоль) 6-[2-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу і 1.38 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі в 275 мл 0.2 % метанольного розчину гідроксиду калію гідрували при кімнатній температурі і нормальному тиску. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням і додатково гідрували з 0.5 г 5 мас. % паладію на активованому вугіллі. Суміш фільтрували на целіті з відсмоктуванням, знову промивали метанолом і упарювали досуха. Залишок вносили в дихлорметан, три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 17.22 г (124 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.08-1.28 (m, 6H), 1.43 (mc, 2H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.19 (mc, 2H).

Проміжна сполука 6-8

6-[8-(4-Фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол



90 мг паладію на карбонаті кальцію (10 %) добавляли до 870 мг 6-[8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гекс-5-ин-1-олу в 30 мл ТГФ і перемішували під атмосферою водню. Потім суміш фільтрували на целіті, концентрували шляхом упарювання і ТГФ і добавляли 87 мг паладію на активованому вугіллі (10 %). Подавали водень. Після фільтрування на целіті і вилучення розчинника, зазначену в заголовку сполуку виділяли в вигляді сирого продукту.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FO}_2$  (368.5). МС (ESI позит.):  $m/z$  = 369.  $^1\text{H}$ -ЯМР (вибрані сигнали, 300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.89 – 2.09 (m, 4H), 2.25 – 2.34 (m, 2H), 2.54 – 2.63 (m, 2H), 3.18 – 3.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.22 (t, 1H), 6.77 – 6.83 (m, 2H), 7.12 – 7.28 (m, 5H).

Наступні проміжні сполуки одержували подібним чином:

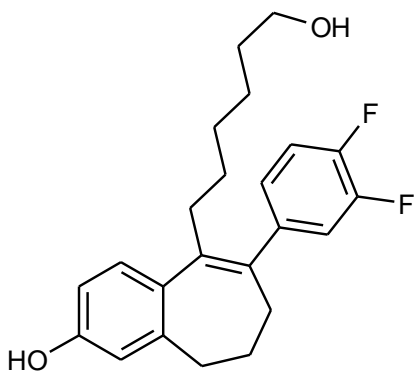
Проміжна сполука	Назва проміжної сполуки	Структура проміжної сполуки	Аналітичні дані
7-8	6-[8-(3-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол		$C_{24}H_{29}FO_2$ (368.5). MS ESI позит. = 368.0 (знайдена маса).
8-8	6-[8-(2-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол		$^1H$ -ЯМР (вибрані сигнали, 300 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 1.87 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 2.10 (m, 2H), 2.17 – 2.28 (m, 2H), 2.57 – 2.66 (m, 2H), 3.16 – 3.25 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (t, 1H), 6.78 – 6.85 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 5H).
9-8	5-[8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]пентан-1-ол		$^1H$ -ЯМР (вибрані сигнали, 300 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 2.58 (t, 2H), 3.15 – 3.23 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (t, 1H), 6.77 – 6.82 (m, 2H), 7.12 – 7.28 (m, 5H).
10-8	6-[8-(2,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-ол		$^1H$ -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 1.03 - 1.11 (m, 6H), 1.20 - 1.26 (m, 2H), 1.91 - 1.95 (m, 2H), 2.03 - 2.10 (m, 2H), 2.23 - 2.26 (m, 2H), 2.62 - 2.64 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.25 (t, 1H), 6.83 - 6.85 (m, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 3H)

Проміжні сполуки для 9

- 5 Загальний опис 9 для одержання 9 під атмосферою захисного газу і при запобіганні потрапляння вологи: 3.5 еквіваленти 2,6-диметилпіридину в дихлорметані (прибл. 4.4-5.5 мл/г) добавляли при 3-5 °С до 3.5 еквівалентів триброміду бору (1 ммоль трибромід бору в 1.5-4 мл дихлорметану). Добавляли по краплях 1 еквівалент метилового ефіру, розчиненого в дихлорметані (4.3-6.1 мл/г) при 3-5 °С, і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.
- 10 Суміш виливали в льодяну воду, фази розділяли і водну фазу збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Проміжна сполука 1-9

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

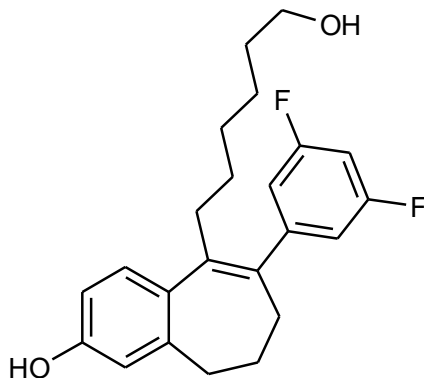


11.5 г (29.76 ммоль) 6-[8-(3,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 9. Одержували 11.16 г (99 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 2-9

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

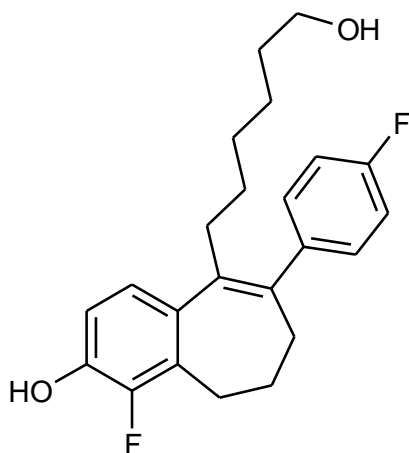


10.0 г (25.87 ммоль) 6-[8-(3,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 9. До залишку добавляли гексан і продукт відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 9.3 г (97 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.09-1.26 (m, 6H), 1.44 (мс, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 6.66-6.80 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

Проміжна сполука 3-9

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

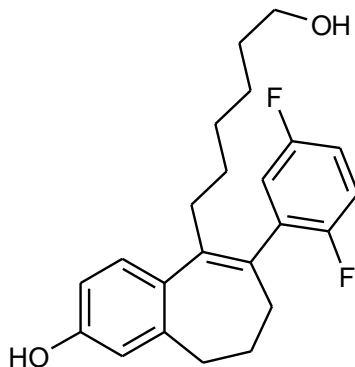


10.0 г (25.87 ммоль) 6-[4-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 9. Осад відфільтровували з відсмоктуванням і промивали водою. Його сушили при 40 °С в сушильній шафі. Фільтрат збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази два рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Діізопропіловий ефір добавляли до залишку і продукт відфільтровували з відсмоктуванням. Всього одержували 6.1 г (62 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.27 (m, 6H), 1.43 (мс, 2H), 2.01-2.17 (m, 4H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Проміжна сполука 4-9

8-(2,5-Дифторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

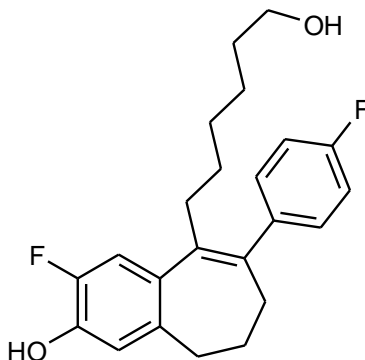


10.6 г (27.4 ммоль) 6-[8-(2,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 9. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали в суміш лід/вода і перемішували протягом додаткової 1 години. Продукт відфільтровували з відсмоктуванням, і промивали невеликою кількістю дихлорметану і п'ять разів водою. Його сушили при 40 °С в сушильній шафі. Одержували 9.55 г (93 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 5-9

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



12.38 г (32.0 ммоль) 6-[2-фтор-8-(4-фторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції з 4.0 еквівалентами реагенту відповідно до загального опису 9. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, виливали в лід/вода, перемішували протягом додаткових 2 годин, відфільтровували з відсмоктуванням і вносили в 1 літр дихлорметану. Суміш три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 12.75 г (107 % від теор.) продукту.

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

Наступні проміжні сполуки одержували подібним чином



Проміжна сполука	Назва проміжної сполуки	Структура проміжної сполуки	Аналітичні дані
6-9	8-(4-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		$C_{23}H_{27}FO_2$ (M = 354.5). $^1H$ -ЯМР (сирий продукт, вибрані сигнали, 400 МГц, хлороформ- $d_1$ ): $\delta$ = 2.57 – 2.67 (m), 2.30 – 2.40 (m), 6.69 – 6.77 (m, 2H), 7.00 – 7.08 (m, 2H), 7.15 – 7.23 (m, 3H).
7-9	8-(3-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		$C_{23}H_{27}FO_2$ (M = 354.5). $^1H$ -ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 1.02 – 1.10 (4H), 1.10 – 1.18 (2H), 1.21 – 1.29 (2H), 1.97 – 2.01 (2H), 2.01 – 2.08 (2H), 2.32 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.64 – 6.69 (2H), 7.01 – 7.05 (1H), 7.05 – 7.12 (2H), 7.12 – 7.15 (1H), 7.39 – 7.44 (1H), 9.33 (s, 1H).
8-	8-(2-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		$C_{23}H_{27}FO_2$ (M = 354.5). $^1H$ -ЯМР (вибрані сигнали, 300 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 2.15 – 2.25 (m, 2H), 2.50 – 2.59 (m, 2H), 3.17 – 3.25 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 6.60 – 6.67 (m, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.34 (m, 4H), 9.30 (s, 1H).
9-9	8-(4-фторфеніл)-9-(5-гідроксипентил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		$^1H$ -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 1.04 – 1.24 (m, 6H), 1.96 – 2.06 (m, 4H), 2.30 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20 – 3.26 (m, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.63 – 6.68 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.16 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 7.29 (m, 2H), 9.31 (s, 1H).
10-9	8-(2,4-дифторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		$^1H$ -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ = 1.03 - 1.12 (m, 6H), 1.20 - 1.25 (m, 2H), 1.93 (t, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.57 (t, 1H), 3.25 (q, 2H), 4.24 (t, 1H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 9.35 (br, 1H).

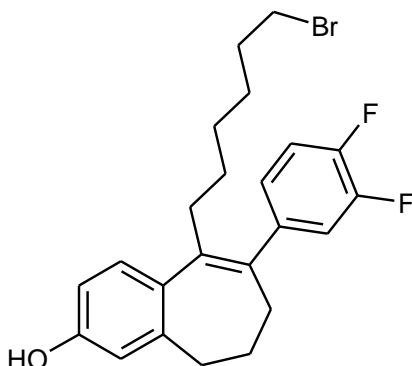
Проміжні сполуки для 10

Загальний опис 10 для одержання 10 під атмосферою захисного газу і при запобіганні потрапляння вологи: 1 г спирту розчиняли в прибл. 13-33 мл дихлорметану, суміші дихлорметану і тетрагідрофурану або чистого тетрагідрофурану. Порціями при 0-5 °C добавляли 1.5-1.6 еквівалентів трифенілфосфіну і 1.5-1.6 еквівалентів чотирибромистого вуглецю. Суміш перемішували при 3-5 °C протягом додаткових 2-3 годин, якщо не описано інакше. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном або метил-трет-бутиловим ефіром,

промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію або сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Продукт потім хроматографували, використовуючи силікагель 60.

Проміжна сполука 1-10

5 9-(6-Бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

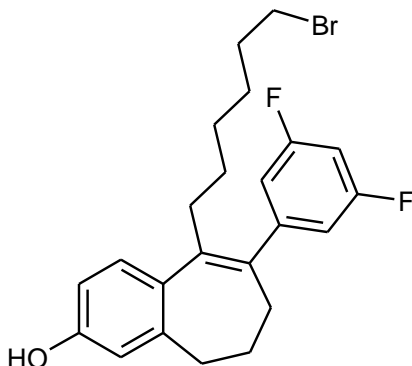


10 11.0 г (29.53 ммоль) 6-[8-(3,4-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції з 11.85 г трифенілфосфіну і 14.99 г чотирибромистого вуглецю відповідно до загального опису 10. Залишок хроматографували, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 9:1 і 8:2). Одержували 11.2 г (78 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 2-10

9-(6-Бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



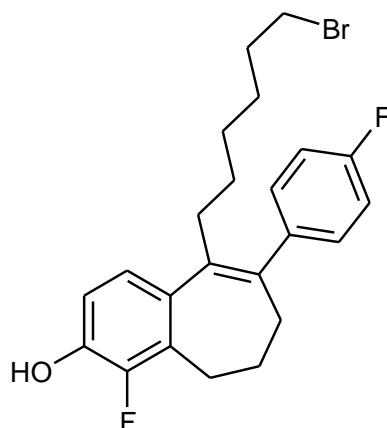
20

25 9.20 г (24.70 ммоль) 6-[8-(3,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції з 9.91 г трифенілфосфіну і 12.53 г чотирибромистого вуглецю відповідно до загального опису 10. Залишок хроматографували, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 9:1 і 8:2). Одержували 9.2 г (77 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.10-1.30 (m, 6H), 1.72 (quin, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 4.78 (s, 1H), 6.68-6.79 (m, 5H), 7.17 (d, 1H).

Проміжна сполука 3-10

30 9-(6-Бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

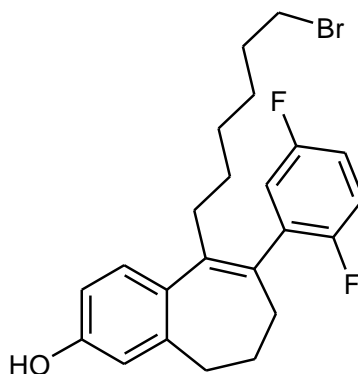


4.30 г (11.54 ммоль) 4-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 4.33 г трифенілфосфіну і 5.86 г чотирибромистого вуглецю відповідно до загального опису 10. Залишок хроматографували, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 9:1 і 8:2). Одержували 4.2 г (79 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.31 (m, 6H), 1.71 (quin, 2H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.09 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H).

Проміжна сполука 4-10

9-(6-Бромгексил)-8-(2,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

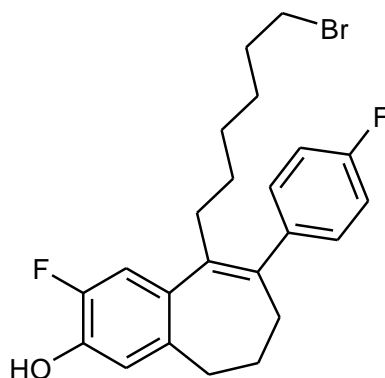


6.28 г (16.9 ммоль) 6-[8-(2,5-дифторфеніл)-3-метокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексан-1-олу піддавали реакції з 6.77 г трифенілфосфіну і 8.56 г чотирибромистого вуглецю відповідно до загального опису 10. Залишок хроматографували, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 9:1 і 8:2). Одержували 6.29 г (86 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 5-10

9-(6-Бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

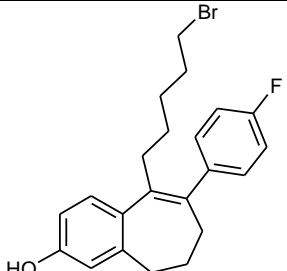
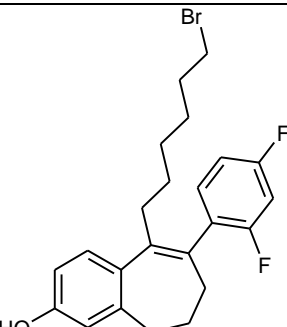


12.75 г (34.2 ммоль) 2-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-(6-гідроксигексил)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 13.74 г трифенілфосфіну і 17.37 г чотирибромистого вуглецю відповідно до загального опису 10. Суміш додатково перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і оброблювали відповідно до опису 10. Залишок хроматографували, використовуючи силікагель 60 (розчинник : гексан, гексан-етилацетат 95:5, 9:1 і 8:2). Одержували 10.2 г (68 % від теор.) продукту.

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

Наступні проміжні сполуки одержували подібним чином

Проміжна сполука	Назва проміжної сполуки	Структура проміжної сполуки	Аналітичні дані
6-10	9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> Н-ЯМР (600 МГц, хлороформ- <i>d</i> <sub>1</sub> ): δ = 1.09 – 1.16 (quin, 2H), 1.16 – 1.28 (4H), 1.70 (quin, 2H), 2.04 – 2.14 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 6.70 – 6.72 (1H), 6.73 – 6.76 (1H), 7.02 – 7.07 (2H), 7.15 – 7.22 (3H).
7-10	9-(6-бромгексил)-8-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 0.98 – 1.21 (m, 6H), 1.59 (quin, 2H), 1.90 – 2.10 (m, 4H), 2.24 – 2.34 (m, 2H), 2.48 – 2.58 (m, частково перекривається з сигналом розчинника), 3.36 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (m, 2H), 6.96 – 7.14 (m, 4H), 7.32 – 7.43 (m, 1H), 9.29 (s, 1H).
8-10	9-(6-бромгексил)-8-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> BrFO (417.4). <sup>1</sup> Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , вибрані сигнали) δ = 1.0 – 1.2 (6H), 1.5 – 1.6 (2H), 1.9 – 2.1 (4H), 2.1 – 2.3 (2H), 2.6 (t), 6.6 – 6.7 (2H), 7.1 – 7.3 (5H), 9.3 (s).

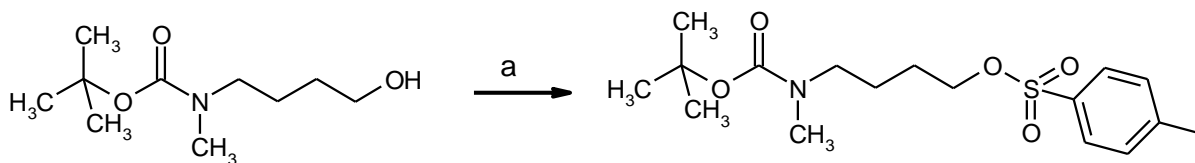
9-10	9-(5-бромпентил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrFO (404.3). <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ = 1.06 – 1.21 (m, 4H), 1.48 – 1.60 (m, 2H), 1.90 – 2.06 (m, 4H), 2.23 – 2.32 (m, 2H), 2.49 – 2.56 (m), 3.33 (t, 2H), 6.60 – 6.66 (m, 2H), 7.08 – 7.27 (m, 5H), 9.28 (s).
10-10	9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ = 1.02 - 1.15 (m, 6H), 1.57 - 1.64 (m, 2H), 1.93 (t, 1H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.21 - 2.24 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 2H), 9.36 (s, 1H)

Проміжні сполуки для 11

Проміжна сполука 1-11

S-{4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]бутил}етантіоат

5 Стадія а: Одержання 4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]бутил-4-метилбензол сульфонату



10

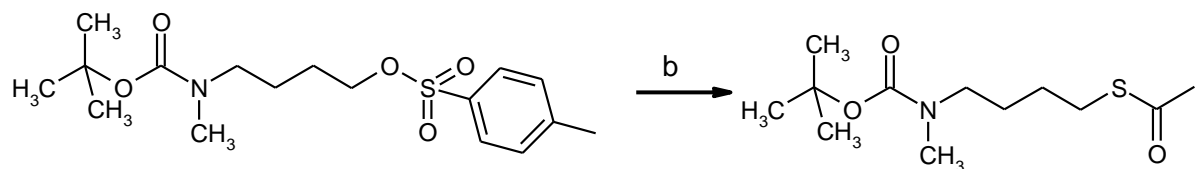
4 мл піридину, 2.44 г 4-метилбензолсульфонілхлориду і N,N-диметилпіридин-4-амін на кінчику шпателя добавляли до охолодженого до льодом розчину 2.00 г трет-бутил-(4-гідроксибутил)метилкарбамату в 20 мл дихлорметану і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали в 1М водний розчин соляної кислоти, органічні фази розділяли і два рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували шляхом упарювання. Після очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), одержували 2.7 г зазначеної в заголовку сполуки.

15

20

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

Стадія b: Одержання S-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)-аміно]бутил}етантіоату



25

5.66 г йодиду натрію і 4.31 г тіоацетату калію добавляли до 2.70 г 4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]бутил-4-метилбензол сульфонату в 60 мл 2-бутанону і суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш виливали в воду, три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром, промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 2.1 г зазначеної в заголовку сполуки.

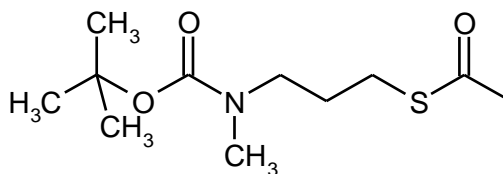
30

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

Проміжна сполука 2-11

S-{4-[(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]пропіл}етантіоат

5



Продукт одержували подібно одержанню проміжної сполуки 1-11, стадія b, із 2.0 г трет-бутил-(3-хлорпропіл)метилкарбамату і тіоацетату калію. Одержували 2.6 г сирого продукту.

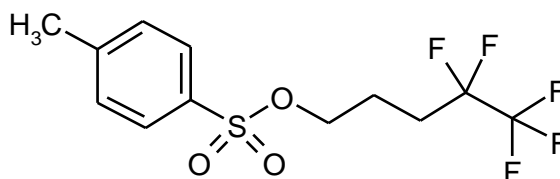
10 МС (СІ) знайдена маса: 248 [48], 209 [100].

Проміжна сполука 13

Загальний опис 13 для одержання 13 при запобіганні потрапляння вологи: 1 моль-еквівалент спирту розчиняли в 5 моль-еквівалентах піридину, і при 0-5 °С добавляли 1.1 моль-еквівалент тозилхлориду. Потім суміш перемішували протягом додаткових 2.5 годин при 0 °С і 15 1-2 годин або протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш примішували в суміш льодяної води і концентрованої сірчаної кислоти (10 мл : 1 мл). Як основу брали 29-53 мл води на 10 мл піридину. Суміш збовтували три рази з діетиловим ефіром, об'єднані органічні фази промивали один раз водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію або сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

20 Проміжна сполука 1-13

4,4,5,5,5-Пентафторпентил-4-метилбензол сульфонат

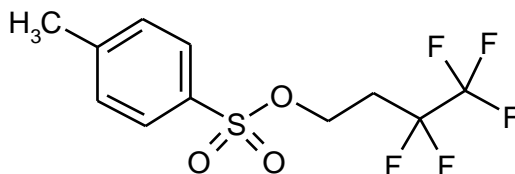


25 40 г (224.6 ммоль) 4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-олу піддавали реакції з 47.04 г тозилхлориду відповідно до загального опису 13. Одержували 39.5 г (53 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.90-2.00 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

Проміжна сполука 2-13

30 3,3,4,4,4-Пентафторбутил-4-метилбензол сульфонат

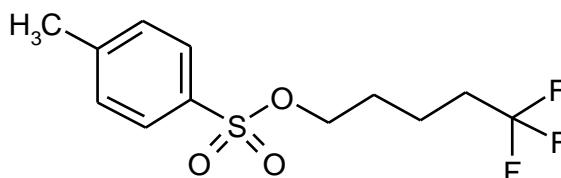


35 19.82 г (120.8 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-1-олу піддавали реакції з 25.33 г тозилхлориду відповідно до загального опису 13. Одержували 27.5 г (72 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.40-2.54 (m, 5H), 4.28 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.80 (dt, 2H).

Проміжна сполука 3-13

40 5,5,5-Трифторпентил-4-метилбензол сульфонат

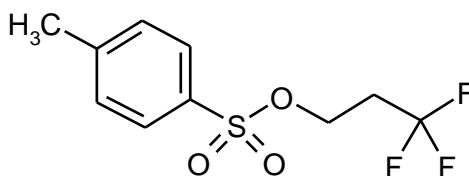


4.3 г (30.3 ммоль) 5,5,5-трифторпентан-1-олу піддавали реакції з 6.43 г тозилхлориду відповідно до загального опису 13. Одержували 8.5 г (95 % від теор.) продукту.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.58-1.71 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.84 (d, 2H).

Проміжна сполука 4-13

3,3,3-Трифторпропіл-4-метилбензол сульфонат



10

25.5 г (223.5 ммоль) 3,3,3-трифторпропан-1-олу піддавали реакції з 45.93 г тозилхлориду відповідно до загального опису 13. Одержували 47.26 г (80 % від теор.) продукту.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.43-2.59 (m, 5H), 4.22 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.80 (dt, 2H).

Проміжні сполуки 14

Загальний опис 14 для одержання 14: 1 моль-еквівалент тозилату/йодиду/хлориду перемішували з 1.63 моль-еквівалентами тіоацетату калію в ацетоні (5.1-8.1 мл ацетону на г речовини) протягом 3-3.5 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Після охолодження, розчинник вилучали і залишок добавляли до води. Суміш збовтували три рази з діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали один раз водою і один раз або два рази насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію або сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

20

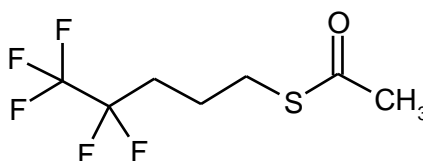
Загальний опис 14а для одержання 14: 1 моль-еквівалент галогеніду перемішували з 1.63 моль-еквівалентами тіоацетату калію в ацетоні (5.1-8.1 мл ацетону на г речовини) протягом 3-3.5 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Після охолодження, суміш фільтрували з відсмоктуванням і фільтрат концентрували шляхом упарювання. Добавляли воду і суміш збовтували три рази з діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

25

Проміжна сполука 1-14

S-(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)етантіоат

30



35 155 г (466.5 ммоль) 4,4,5,5,5-пентафторпентил-4-метилбензол сульфонату піддавали реакції з 86.92 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Залишок переганяли при нормальному тиску в невеликій колонці Вігре (10 см). При 170 °C одержували 84.3 г (77 % від теор.) продукту.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.82-1.95 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.95 (t, 2H).

Проміжна сполука 2-14

S-(3,3,4,4,4-Пентафторбутил)етантіоат

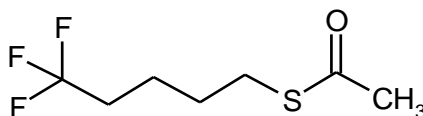


35.6 г (111.9 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутил-4-метилбензол сульфонату піддавали реакції з 20.82 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Залишок переганяли при нормальному тиску в невеликій колонці Вігре (10 см). При 70 °С одержували 16.6 г (67 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.24-2.44 (m, 5H), 3.07 (мс, 2H).

Проміжна сполука 3-14

S-(5,5,5-Трифторпентил)етантіоат

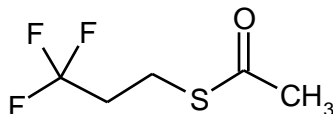


8.5 г (28.7 ммоль) 5,5,5-трифторпентил-4-метилбензол сульфонату піддавали реакції з 5.35 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Залишок переганяли в вакуумі в невеликій колонці Вігре (10 см). При 48-50 °С (0.7 мбар) одержували 2.74 г (48 % від теор.) продукту. Другу фракцію 0.34 г (6 % від теор.) одержували при 50-52 °С (0.4 мбар).

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

Проміжна сполука 4-14

S-(3,3,3-Трифторпропіл)етантіоат

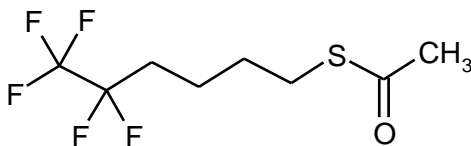


44.88 г (167.3 ммоль) 3,3,3-трифторпропіл-4-метилбензол сульфонату піддавали реакції з 31.18 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Залишок переганяли при нормальному тиску в невеликій колонці Вігре (10 см). При 135-137 °С одержували 20.71 г (72 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.33-2.45 (m, 5H), 3.03 (мс, 2H).

Проміжна сполука 5-14

S-(5,5,6,6,6-Пентафторгексил)етантіоат

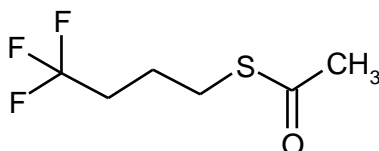


25 г (82.8 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафтор-6-йодгексану піддавали реакції з 15.4 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Одержували 21.35 г (103 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.59-1.74 (m, 4H), 1.93-2.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.89 (мс, 2H).

Проміжна сполука 6-14

S-(4,4,4-Трифторбутил)етантіоат



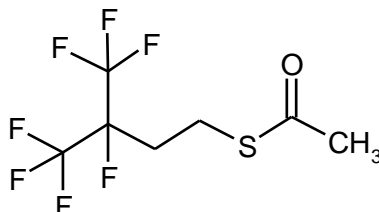


125 г (0.525 моль) 1,1,1-трифтор-4-йодбутану піддавали реакції з 97.8 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14а. Суміш переганяли при 95 мбар. Першу фракцію 36.57 г (37 % від теор.) одержували при 35-95 °С і другу фракцію 48.02 г (49 % від теор.) одержували при 95-98 °С.

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

Проміжна сполука 7-14

S-[3,4,4,4-Тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]етантіоат

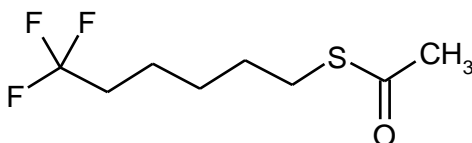


25 г (90.3 ммоль) 4-бром-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутану піддавали реакції з 16.82 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14а. Одержували 22.0 г (90 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 8-14

S-(6,6,6-Трифторгексил)етантіоат



5 г (22.8 ммоль) 6-бром-1,1,1-трифторгексану піддавали реакції з 4.25 г тіоацетату калію відповідно до загального опису 14. Ацетон вилучали тільки при 200 мбар і температурі бані 40 °С. Одержували 4.7 г (96 % від теор.) продукту.

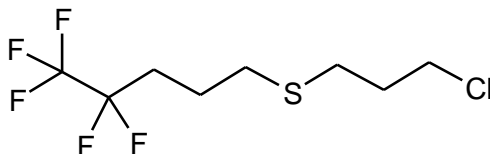
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.37-1.49 (m, 2H), 1.51-1.66 (m, 4H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (t, 2H).

Проміжні сполуки 15

Загальний опис 15 для одержання 15: 1 моль-еквівалент тіоацетату добавляли по краплях до 1.1-2.0 моль-еквівалентів 30 % розчину метилату натрію в метанолі з охолодженням на льодяній бані. Суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин при кімнатній температурі. Цей розчин добавляли по краплях при кімнатній температурі до 1.3-2 моль-еквівалентів 1-бром-ω-хлоралкану в метанолі (1.2-1.7 мл на г галогеніду). Суміш перемішували протягом додаткових 2-4 годин при кімнатній температурі. Добавляли діетиловий ефір або метил-трет-бутиловий ефір, фази розділяли і органічну фазу промивали водою, насиченим розчином хлориду натрію, при необхідності, сушили над сульфатом натрію або сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Залишок піддавали фракційній перегонці в невеликій колонці Вігре (10 см).

Проміжна сполука 1-15

3-Хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфід

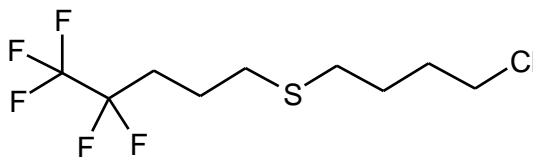


132 г (558.54 ммоль) S-(4,4,5,5,5-пентафторпентил)етантіоату піддавали реакції з 131.97 г (558.84 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Одержували 126 г (83 % від теор.) продукту. ВР<sub>18 мбар</sub> = 117 °С.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.85-1.94 (m, 2H), 2.04 (quin, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 2-15

4-Хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфід



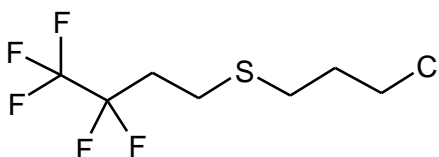
5

30 г (127.01 ммоль) S-(4,4,5,5,5-пентафторпентил)етантіоату піддавали реакції з 32.67 г (190.51 ммоль) 1-бром-4-хлорбутану відповідно до загального опису 15. Одержували 32.28 г (89 % від теор.) продукту.  $BP_{3.6\text{мбар}} = 110-112\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta = 1.74-1.86$  (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 4H), 2.12-2.32 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 3.61 (t, 2H).

Проміжна сполука 3-15

3-Хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфід



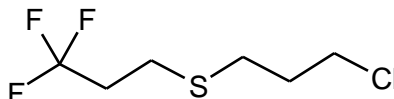
15

16.6 г (74.72 ммоль) S-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)етантіоату в 10 мл метанолу піддавали реакції з 14.7 мл (149.43 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Одержували 17.6 г (92 % від теор.) продукту.  $BP_{55\text{мбар}} = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta = 2.05$  (quin, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 4-15

3-[(3-Хлорпропіл)сульфаніл]-1,1,1-трифторпропан



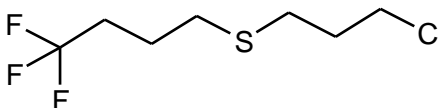
25

40 г (232.33 ммоль) S-(3,3,3-трифторпропіл)етантіоату в 60 мл метанолу піддавали реакції з 47.55 г (302.03 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Сирий продукт піддавали фракційній перегонці в вакуумі за допомогою колонки Вігре. Одержували 36.5 г (76 % від теор.) продукту.  $BP_{10\text{мбар}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta = 2.05$  (quin, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 5-15

3-Хлорпропіл-4,4,4-трифторбутилсульфід



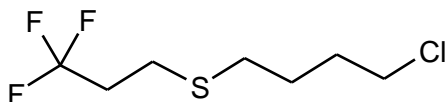
35

3.0 г (16.11 ммоль) S-(4,4,4-трифторбутил)етантіоату в 10 мл метанолу піддавали реакції з 5.07 г (32.22 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Всі високолеткі компоненти відганяли. Одержували 3.7 г (104 % від теор.) продукту.

40  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta = 1.82-1.91$  (m, 2H), 2.04 (quin, 2H), 2.16-2.33 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 6-15

1-Хлор-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфаніл]бутан

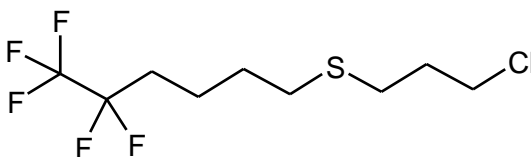


19.3 г (0.112 моль) S-(3,3,3-трифторпропіл)етантіоату в 30 мл метанолу піддавали реакції з 24.99 г (0.146 моль) 1-бром-4-хлорбутаном відповідно до загального опису 15. Розчинник вилучали при 150 мбар і 40 °С. Сирий продукт піддавали фракційній перегонці за допомогою колонки Вігре. Одержували 18.5 г (75 % від теор.) продукту.  $BP_{3 \text{ мбар}} = 85 \text{ }^{\circ}\text{C}$ .

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

Проміжна сполука 7-15

3-Хлорпропіл-5,5,6,6,6-пентафторгексилсульфід

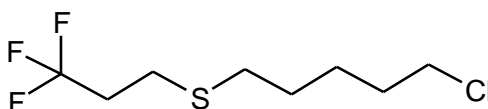


21.3 г (85.1 ммоль) S-(5,5,6,6,6-пентафторгексил)етантіоату в 34 мл метанолу піддавали реакції з 26.8 г (170.2 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Всі леткі компоненти залишку відганяли в невеликій колонці Вігре при 60 мбар і температурі бані 90-110 °С. Залишалось 20.34 г (84 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 8-15

1-Хлор-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфаніл]пентан

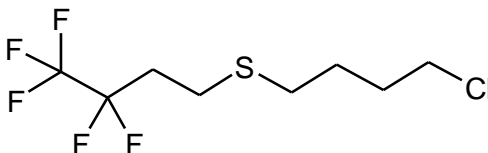


4.0 г (23.2 ммоль) S-(3,3,3-трифторпропіл)етантіоату в 20 мл метанолу піддавали реакції з 4.74 г (25.6 ммоль) 1-бром-5-хлорпентану в 20 мл метанолу відповідно до загального опису 15, перемішуючи протягом ночі при кімнатній температурі. Всі високолеткі компоненти відганяли. Залишалось 5.4 г (99 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 9-15

4-[(4-Хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2,2-пентафторбутан

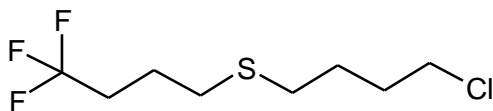


4.0 г (18.0 ммоль) S-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)етантіоату в 20 мл метанолу піддавали реакції з 3.40 г (18.8 ммоль) 1-бром-4-хлорбутану в 20 мл метанолу відповідно до загального опису 15, перемішуючи протягом ночі при кімнатній температурі. Всі високолеткі компоненти відганяли. Залишалось 4.2 г (86 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta = 1.71\text{--}1.83$  (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.23-2.43 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.57 (t, 2H).

Проміжна сполука 10-15

4-[(4-Хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1-трифторбутан

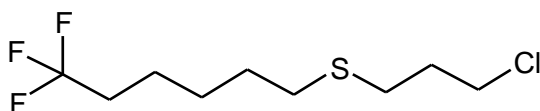


6.0 г (32.2 ммоль) S-(4,4,4-трифторбутил)етантіоату в 20 мл метанолу піддавали реакції з 6.08 г (35.4 ммоль) 1-бром-4-хлорбутану в 20 мл метанолу відповідно до загального опису 15, перемішуючи протягом ночі при кімнатній температурі. Всі високолеткі компоненти відганяли. Залишалось 7.0 г (93 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.71-1.80 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 4H), 3.56 (t, 2H).

Проміжна сполука 11-15

3-Хлорпропіл-6,6,6-трифторгексилсульфід

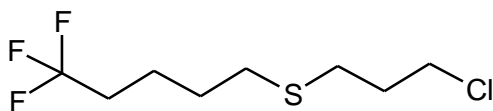


4.7 г (21.9 ммоль) S-(6,6,6-трифторгексил)етантіоату в 10 мл метанолу піддавали реакції з 3.8 г (24.1 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану відповідно до загального опису 15. Одержували 4.46 г (82 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 12-15

3-Хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфід

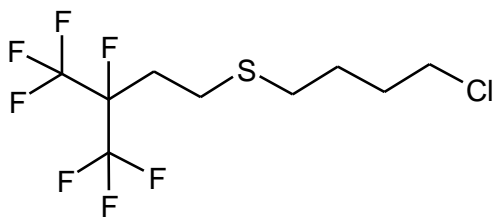


9.67 г (48.3 ммоль) S-(5,5,5-трифторпентил)етантіоату в 19.3 мл метанолу піддавали реакції з 15.2 г (96.6 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану в 19.3 мл метанолу відповідно до загального опису 15. При 15 мбар і 115 °C, одержували 7.92 г (70 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.60-1.76 (m, 4H), 1.98-2.20 (m, 4H), 2.54 (mc, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 13-15

4-[(4-Хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутан

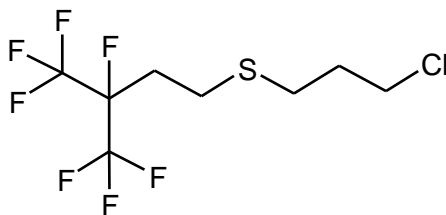


11.0 г (40.4 ммоль) S-[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]етантіоату в 40 мл метанолу піддавали реакції з 7.6 г (44.3 ммоль) 1-бром-4-хлорбутану в 40 мл метанолу відповідно до загального опису 15. Одержували 10.0 г (73 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.71-1.83 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.66-2.74 (mc, 2H), 3.57 (t, 2H).

Проміжна сполука 14-15

3-Хлорпропіл-3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутилсульфід



11.0 г (40.4 ммоль) S-[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]етантіоату в 40 мл метанолу піддавали реакції з 7.0 г (44.5 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану в 40 мл метанолу відповідно до загального опису 15. Одержували 9.8 г (75 % від теор.) продукту.

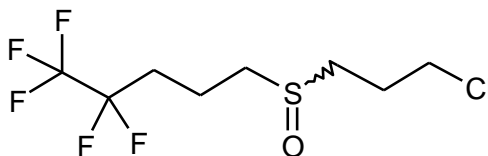
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.05 (quin, 2H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Проміжні сполуки 17

Загальний опис 17 для одержання 17: 1 моль-еквівалент тіоефіру розчиняли в ацетоні (1 г речовини в 7.3-11.2 мл), метанолі (1 г речовини в 4.3-6.7 мл) і воді (2 мл води на 1 г метаперіодату натрію) і добавляли 1.1 моль-еквівалента метаперіодату натрію. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24-60 годин. Осад відфільтровували з відсмоктуванням і знову обережно промивали ацетоном. Фільтрат упарювали досуха, залишок розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі, промивали водою, сушили над сульфатом натрію або сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Проміжна сполука 1-17

3-Хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфоксид

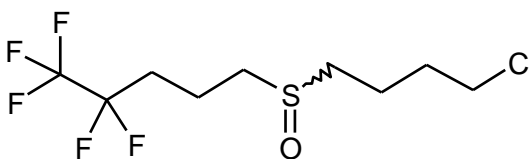


18 г (66.5 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфіду піддавали реакції відповідно до загального опису 17. Сирий продукт дигерували в гарячому гексані, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили. Одержували 17.3 г (91 % від теор.) білих кристалів.

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

Проміжна сполука 2-17

4-Хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфоксид

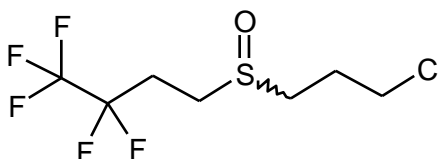


13 г (45.66 ммоль) 4-хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфіду піддавали реакції відповідно до загального опису 17. Сирий продукт дигерували в гарячому гексані, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили. Одержували 12.77 г (93 % від теор.) білих кристалів.

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

Проміжна сполука 3-17

3-Хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфоксид

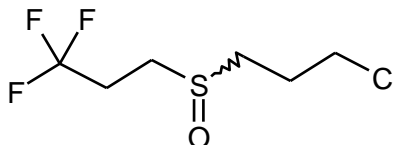


5.02 г (19.56 ммоль) 3-хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфіду піддавали реакції відповідно до загального опису 17. Одержували 4.8 г (90 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.31 (quin, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 4H), 3.66-3.78 (m, 2H).

5 Проміжна сполука 4-17

3-[(3-Хлорпропіл)сульфаніл]-1,1,1-трифторпропан



10 18 г (87.1 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфаніл]-1,1,1-трифторпропану піддавали реакції відповідно до загального опису 17. Одержували 17.5 г (90 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.25-2.36 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H).

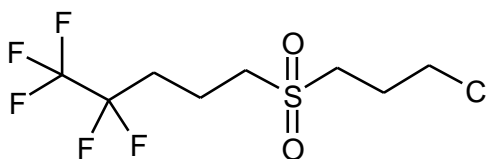
Проміжні сполуки 19

15 Загальний опис 19 для одержання 19: 1 моль-еквівалент тіоефіру розчиняли в хлороформі. На льодяній бані порціями добавляли мета-хлорпербензойну кислоту (прибл. 80-90 %) таким чином, щоб температура не піднімалась вище 10 °С. Суміш перемішували протягом додаткових 1.5-3 годин при кімнатній температурі, і потім розбавляли дихлорметаном. Надлишок пер-кислоти зменшували шляхом промивання 39 % розчином гідросульфїту натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і/або насиченим розчином карбонату натрію і/або 2М NaOH і необов'язково водою, сушили над сульфатом натрію або сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Проміжна сполука 1-19

3-Хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфон

25



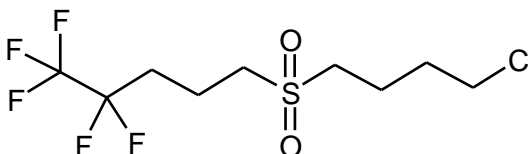
2.7 г (9.97 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфіду піддавали реакції в 27 мл хлороформу з 3.44 г (19.95 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 2.81 г (93 % від теор.) продукту.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.15-2.40 (m, 6H), 3.09 (t, 2H), 3.19 (mc, 2H), 3.71 (t, 2H).

Проміжна сполука 2-19

4-Хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфон

35



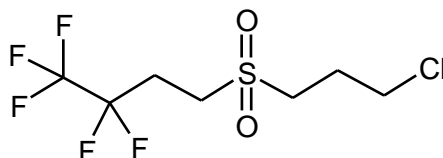
15 г (52.68 ммоль) 4-хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфіду в 143 мл хлороформу піддавали реакції з 27.27 г (158.05 ммоль) відповідно до загального опису 19. Одержували 16.25 г (97 % від теор.) продукту.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.91-2.12 (m, 4H), 2.14-2.38 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Проміжна сполука 3-19

3-Хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфон

45

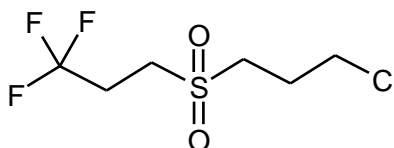


7 г (27.27 ммоль) 3-хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфіду в 75 мл хлороформу піддавали реакції з 15.06 г (87.27 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 7.28 г (92 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.38 (мс, 2H), 2.54-2.75 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

Проміжна сполука 4-19

3-[(3-Хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропан

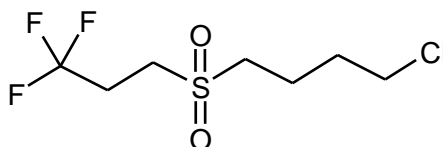


18.2 г (88.07 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфаніл]-1,1,1-трифторпропану в 300 мл хлороформу піддавали реакції з 45.59 г (264.2 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Сирий продукт перемішували з гексаном, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили в сушильній шафі. Одержували 20.6 г (98 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 5-19

1-Хлор-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан

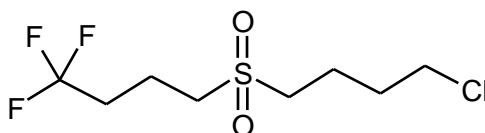


20.0 г (0.091 моль) 1-хлор-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфаніл]бутану в 200 мл хлороформу піддавали реакції з 46.92 г (0.272 моль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Сирий продукт перемішували з пентаном, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили в сушильній шафі. Одержували 22.5 г (98 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.91-2.14 (m, 4H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.15-3.24 (мс, 2H), 3.60 (t, 2H).

Проміжна сполука 6-19

4-[(4-Хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутан

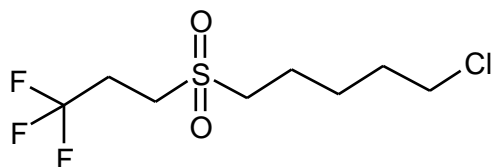


1 г (4.26 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1-трифторбутану в 10 мл хлороформу піддавали реакції з 3 г (17.38 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 1.1 г (97 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.90-2.22 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.59 (t, 2H).

Проміжна сполука 7-19

1-Хлор-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан

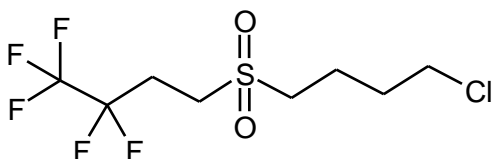


5.4 г (23.0 ммоль) 1-хлор-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфаніл]пентану в 100 мл хлороформу піддавали реакції протягом ночі з 11.91 г (69.0 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 6.1 г (99 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.58-1.70 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.05 (мс, 2H), 3.18 (мс, 2H), 3.56 (t, 2H).

Проміжна сполука 8-19

4-[(4-Хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1,2,2-пентафторбутан

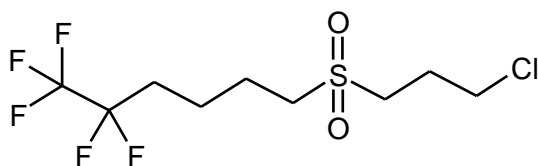


4.2 г (15.5 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2,2-пентафторбутану в 100 мл хлороформу піддавали реакції протягом ночі з 8.03 г (46.5 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 4.5 г (96 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.92-2.14 (m, 4H), 2.63 (мс, 2H), 3.10 (мс, 2H), 3.22 (мс, 2H), 3.60 (t, 2H).

Проміжна сполука 9-19

3-Хлорпропіл-5,5,6,6,6-пентафторгексилсульфон

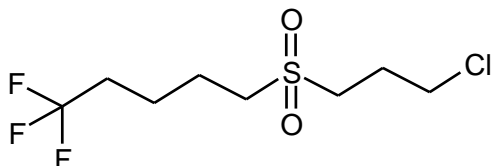


10 г (35.1 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,6,6,6-пентафторгексилсульфіду в 95 мл хлороформу піддавали реакції з 19.4 г (112.4 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 10.33 г (93 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.72-1.85 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 2H), 3.03 (мс, 2H), 3.16 (мс, 2H), 3.71 (t, 2H).

Проміжна сполука 10-19

3-Хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфон



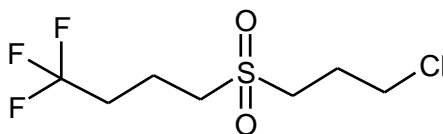
7.9 г (33.7 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфіду в 90 мл хлороформу піддавали реакції з 18.36 г (106.4 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19, але суміш перемішували протягом 3 годин при 0 °C і протягом ночі при кімнатній температурі. Одержували 8.74 г (99 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.69-1.82 (m, 2H), 1.96 (мс, 2H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.02 (мс, 2H), 3.16 (мс, 2H), 3.70 (t, 2H).

Проміжна сполука 11-19

3-Хлорпропіл-4,4,4-трифторбутилсульфон



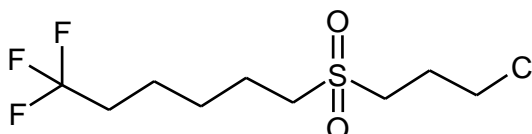


5 г (22.7 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,4-трифторбутилсульфіду в 53 мл хлороформу піддавали реакції з 14.66 г (85.0 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19, але суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До залишку добавляли пентан і продукт відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 4.9 г (86 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.11-2.24 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 4H), 3.08 (мс, 2H), 3.16 (мс, 2H), 3.71 (t, 2H).

Проміжна сполука 12-19

3-Хлорпропіл-6,6,6-трифторгексилсульфон

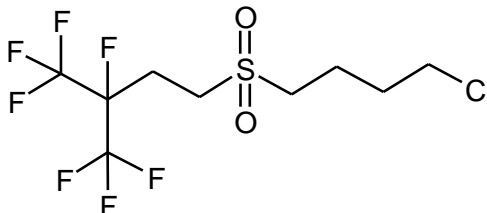


4.4 г (17.7 ммоль) 3-хлорпропіл-6,6,6-трифторгексилсульфіду в 50 мл хлороформу піддавали реакції протягом ночі з 11.45 г (66.3 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Залишок дигерували пентаном, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили в сушильній шафі. Одержували 4.4 г (89 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.51-1.68 (m, 4H), 1.91 (мс, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.34 (мс, 2H), 3.01 (мс, 2H), 3.16 (мс, 2H), 3.71 (t, 2H).

Проміжна сполука 13-19

4-[(4-Хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутан

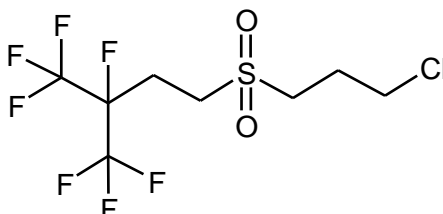


10.0 г (31.2 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутану в 200 мл хлороформу піддавали реакції протягом ночі з 20.18 г (116.9 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 10.0 г (86 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.91-2.14 (m, 4H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.10 (мс, 2H), 3.20 (мс, 2H), 3.60 (t, 2H).

Проміжна сполука 14-19

3-Хлорпропіл-3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутилсульфон



9.8 г (32.0 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфаніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутану в 200 мл хлороформу піддавали реакції протягом ночі з 20.68 г (119.8 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти відповідно до загального опису 19. Одержували 9.6 г (84 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 2.37 (мс, 2H), 2.61-2.77 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 4H), 3.72 (t, 2H).

Проміжні сполуки 16, 18, 20

Загальний опис 16-18-20-А для одержання 16-18-20: 1 моль-еквівалент хлориду розчиняли в етанолі (1.7-5.5 мл на г хлориду) і добавляли 40 % водний розчин метиламіну (12-18 мл на г хлориду). Суміш перемішували протягом 4 годин при 40 °С в автоклаві. Після охолодження, суміш три рази екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали за допомогою 1М NaOH, сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання.

Загальний опис 16-18-20-В для одержання 16-18-20: 1 г хлориду розчиняли в 10-25 мл 33 % етанольного розчину метиламіну і перемішували при 40 °С в автоклаві. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання.

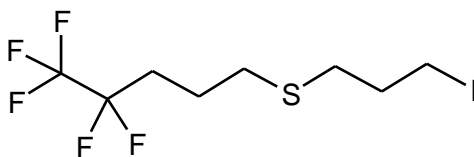
Загальний опис 16-18-20-С для одержання 16-18-20: 1 г хлориду розчиняли в 7-14 мл метанолу і перемішували з 1.05 моль-еквівалентами триетиламіну і 2-5 моль-еквівалентами аміну при 60 °С. Альтернативно, суміш також можна було перемішувати в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували на роторному випарнику, добавляли насичений розчин карбонату натрію або воду і 2М розчин гідроксиду натрію і суміш три або чотири рази екстрагували дихлорметаном або хлороформом. Об'єднані органічні фази, при необхідності, промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Загальний опис 16-18-20-Д для одержання 16-18-20: 1 г хлориду розчиняли в 10-67 мл 33 % етанольного розчину метиламіну і перемішували при 40 °С в автоклаві. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в воду і збовтували два рази з дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали на >10 за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

Проміжна сполука 1-16

Стадія А:

1,1,1,2,2-Пентафтор-5-[(3-йодпропіл)сульфаніл]пентан



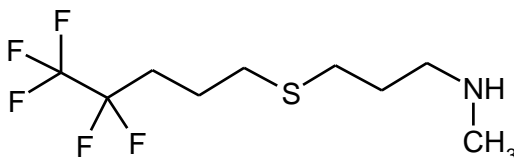
30

10 г (36.94 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфіду розчиняли в 220 мл метилетилкетону і добавляли 17.6 г (117.4 ммоль) йодиду натрію. Суміш перемішували протягом 5 годин при температурі бані 100 °С. Після охолодження, добавляли воду, суміш екстрагували етилацетатом і сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 13.32 г (99 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.84-1.96 (m, 2H), 2.01-2.31 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 4H), 3.29 (t, 2H).

Стадія В:

40 N-Метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфаніл]пропан-1-амін

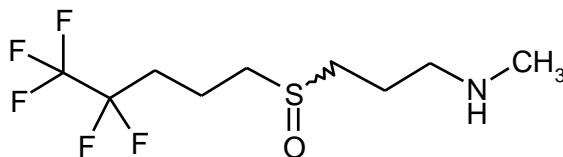


13.2 г (36.45 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафтор-5-[(3-йодпропіл)сульфаніл]пентану розчиняли в 20 мл етанолу і 140 мл 40 % розчину водного метиламіну. Суміш перемішували протягом 4 годин при 40 °С в автоклаві. Після охолодження, суміш три рази екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали один раз за допомогою 1М гідроксиду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 і метанол). Одержували 5.15 г (53 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_1$ ):  $\delta$  = 1.78-1.93 (m, 4H), 2.05-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.74 (t, 2H).

Проміжна сполука 1-18

N-Метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропан-1-амін



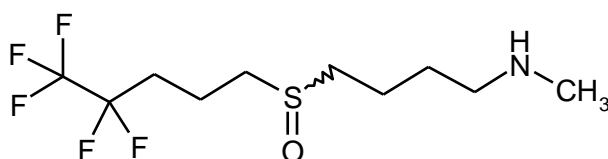
5

30 г (104.6 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфоксиду піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-А протягом 24 годин при 40 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 1:1 і метанол). Одержували 12.84 г (44 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.12 (s-br, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 6H).

Проміжна сполука 2-18

N-Метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутан-1-амін



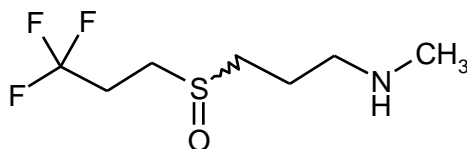
15

14 г (46.56 ммоль) 4-хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфоксиду піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-А. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 і метанол з 1 об. % і 10 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 12.09 г (88 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 3-18

N-Метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропан-1-амін



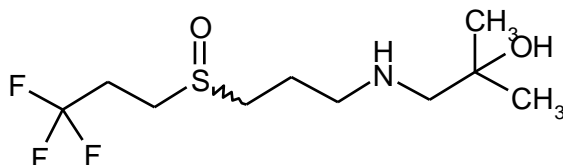
25

4.2 г (18.86 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфініл]-1,1,1-трифторпропану піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-В протягом 20 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 2 об. % і 5 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 1.86 г (45 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 1.72-1.88 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 3H), 2.54-2.92 (m, 7H), 2.96-3.06 (m, 1H).

Проміжна сполука 4-18

2-Метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-ол



40

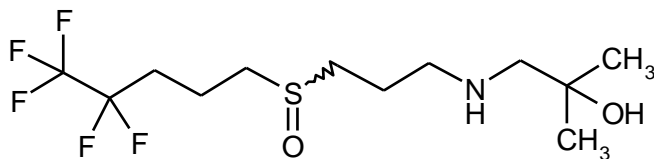
4 г (17.96 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфініл]-1,1,1-трифторпропану і 5.61 мл 1-аміно-2-метилпропан-2-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол). Одержували 2.2 г (44 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ = 1.23 (s, 6H), 2.09 (quin, 2H), 2.58-2.78 (m, 4H), 2.84-3.06 (m, 5H), 3.12 (ddd, 1H).

Проміжна сполука 5-18

2-Метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-ол

5



6.126 г (21.4 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфоксиду і 4.84 г (54.3 ммоль) 1-аміно-2-метилпропан-2-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 5 днів при 60 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 5 об. % і 10 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 2.3 г (31 % від теор.) продукту.

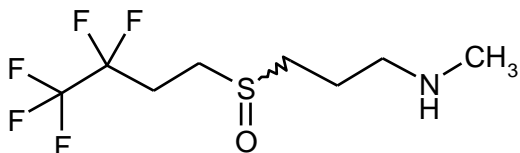
10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.18 (s, 6H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 4H), 2.56 (AB, 2H), 2.69-2.88 (m, 6H).

15

Проміжна сполука 6-18

N-Метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфініл]пропан-1-амін



4.75 г (17.4 ммоль) 3-хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфоксиду перемішували і оброблювали в 100 мл 33 % етанольного розчину метиламіну протягом 20 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 5 об. % і 10 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 4.45 г (96 % від теор.) продукту.

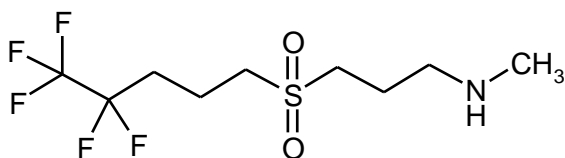
20

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

25

Проміжна сполука 1-20

N-Метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



30

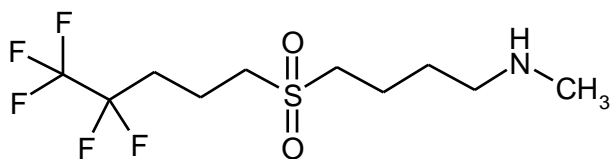
30 г (99.1 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону піддавали реакції і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-A протягом 24 годин при 40 °С. Одержували 27.8 г (94 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.22 (s-br, 1H), 2.00 (mc, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (t, 2H) 3.11 (mc, 2H).

35

Проміжна сполука 2-20

N-Метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-амін



40

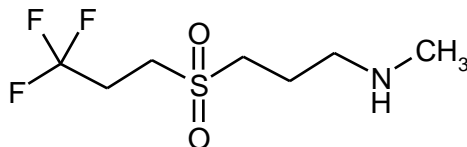
16.2 г (51.15 ммоль) 4-хлорбутил-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону піддавали реакції і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-B протягом 20 годин при 40 °С. Продукт

очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 1 об. % і 10 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 14.2 г (89 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.49 (s-br, 1H), 1.66 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.16-2.34 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H).

5 Проміжна сполука 3-20

N-Метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-амін

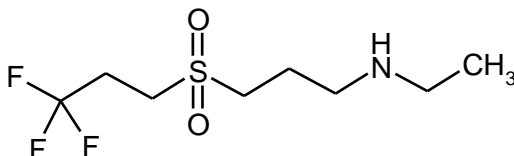


10 5.8 г (24.2 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропану перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-B протягом 20 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 1.5 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 3.92 г (69 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 2.03 (quin, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.33-3.45 (m, 4H).

15 Проміжна сполука 4-20

N-Етил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-амін



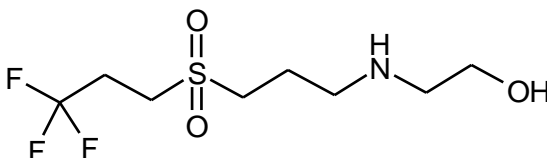
20

4 г (16.76 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропану перемішували з 25 мл 30-40 % метанольного розчину етиламіну протягом 30 годин при 60 °С. Після того, як суміш охолола, реакційний розчин концентрували шляхом упарювання, добавляли насичений розчин карбонату натрію і суміш три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивали один раз водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 3.6 г (87 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.05 (s-br, 1H), 1.09 (t, 3H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.59-2.81 (m, 6H), 3.13-3.25 (m, 4H).

Проміжна сполука 5-20

30 2-[(3-[(3,3,3-Трифторпропіл)сульфоніл]пропіл)аміно]етанол

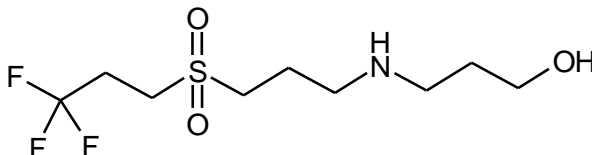


35 4 г (16.76 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропану і 5.98 мл 2-аміноетан-1-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-C протягом 30 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол). Одержували 2.3 г (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.82 (s-br, 2H), 2.04 (mc, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 4H), 3.14-3.23 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

40 Проміжна сполука 6-20

3-[(3-[(3,3,3-Трифторпропіл)сульфоніл]пропіл)аміно]пропан-1-ол

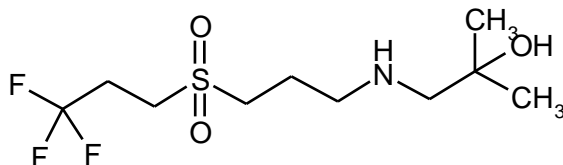


4 г (16.76 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропану і 5.88 мл 3-амінопропан-1-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол). Одержували 2.7 г (58 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.70 (quin, 2H), 2.04 (мс, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (мс, 2H), 3.19 (мс, 2H), 3.79 (t, 2H).

Проміжна сполука 7-20

2-Метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-ол

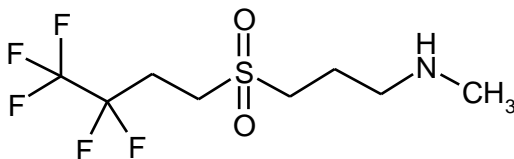


4 г (16.76 ммоль) 3-[(3-хлорпропіл)сульфоніл]-1,1,1-трифторпропану і 5.24 мл 1-аміно-2-метилпропан-2-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1 і 1:1). Одержували 2.1 г (43 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>): δ = 1.19 (s, 6H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.24 (мс, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H).

Проміжна сполука 8-20

N-Метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-амін

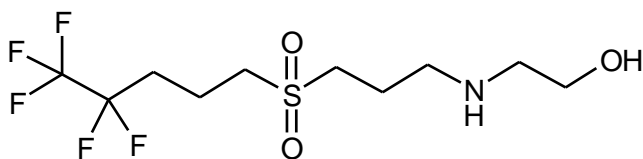


7.7 г (26.67 ммоль) 3-хлорпропіл-3,3,4,4,4-пентафторбутилсульфону перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-В протягом 20 годин. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 2:1, 1:1 і метанол з 1.5 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 5.21 г (69 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.03 (quin, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.45 (мс, 2H).

Проміжна сполука 9-20

2-({3-[(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанол

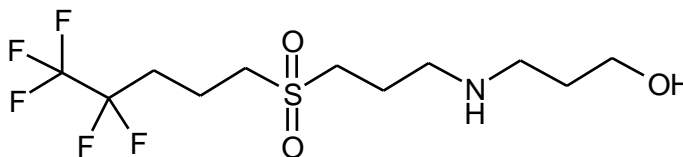


7.39 г (24.4 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 5.97 г (97.7 ммоль) 3-амінопропан-1-олу перемішували відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 хвилин при потужності нагрівання 120 ват в мікрохвильовій печі і чотири рази екстрагували хлороформом. Після екстрагування, білий осад із об'єднаних органічних фаз відфільтровували з відсмоктуванням і сушили. Одержували 385 мг (5 % від теор.) продукту. Із водної фази, осад відфільтровували з відсмоктуванням, вносили в хлороформ, один раз промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 0.92 г (12 % від теор.) білого продукту. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол з 4 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 1.36 г (17 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.98-2.09 (m, 2H), 2.14-2.38 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.03-3.16 (m, 4H) 3.66 (мс, 2H).

Проміжна сполука 10-20

3-({3-[(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-1-ол



5

7 г (23.1 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 6.95 г (92.5 ммоль) 3-амінопропан-1-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 7 днів при 60 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол з 2 об. % і 5 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 4.18 г (53 % від теор.) продукту.

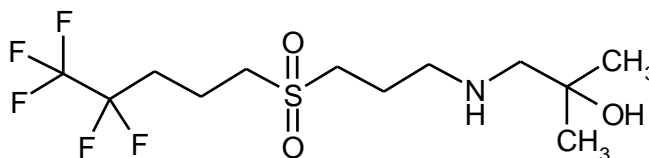
10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.71 (quin, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.14-2.35 (m, 4H), 2.71 (br s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H) 3.79 (t, 2H).

Проміжна сполука 11-20

2-Метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-ол

15



6.5 г (21.5 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 4.86 г (54.6 ммоль) 1-аміно-2-метилпропан-2-олу перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 8 днів при 60 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 4:1, 1:1 і метанол з 4 об. % і 5 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 1.45 г (19 % від теор.) продукту.

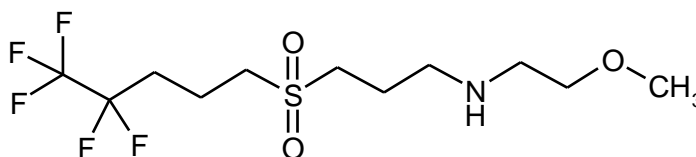
20

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.19 (s, 6H), 2.03 (mc, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.07 (t, 2H) 3.12 (mc, 2H).

25

Проміжна сполука 12-20

N-(2-Метоксіетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



30

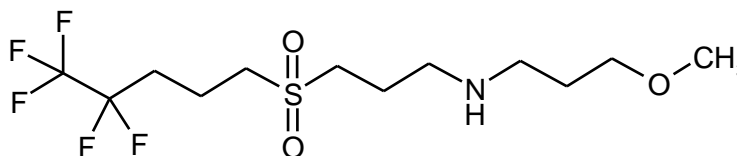
8.00 г (26.4 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 5.96 г (79.3 ммоль) 2-метоксіетиламіну піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 7 днів при 60 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5, 90:10, 80:20, 50:50 і метанол з 4 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 3.36 г (37 % від теор.) продукту.

35

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.02 (mc, 2H), 2.12-2.38 (m, 4H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.48 (t, 2H).

Проміжна сполука 13-20

3-Метокси-N-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}пропан-1-амін



40

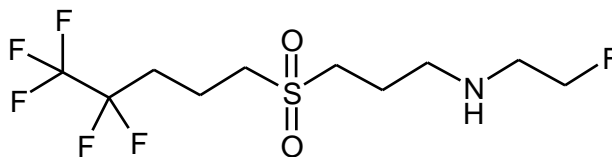
8.00 г (26.4 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 5.89 г (66.1 ммоль) 3-метоксипропіламіну піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 7

днів при 60 °С. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5, 90:10, 70:30, 50:50 і метанол з 4 об. % 33 % розчину аміаку). Одержували 3.99 г (42 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.74 (quin, 2H), 2.00 (mc, 2H), 2.12-2.37 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.44 (t, 2H).

Проміжна сполука 14-20

N-(2-Фторетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



10

2.00 г (6.61 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону, 1.97 г (19.79 ммоль) гідрохлориду 2-фторетиламіну і 2.01 г (19.86 ммоль) триетиламіну перемішували в 20 мл етанолу протягом 3 днів при 60 °С в трубці високого тиску. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання, залишок вносили в 30 мл води (рН 6) і два рази промивали дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали на 14 за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Ці об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 0.6 г (28 % від теор.) продукту.

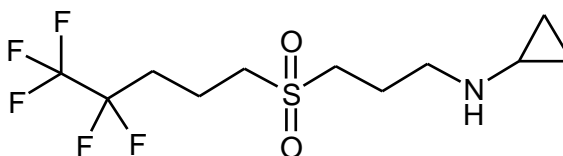
15

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.02 (mc, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.91 (dt, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.14 (mc, 2H), 4.52 (dt, 2H).

20

Проміжна сполука 15-20

N-{3-[(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}циклопропанамін



25

4.00 г (13.2 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 3.02 г (52.9 ммоль) циклопропіламіну перемішували в 24 мл етанолу протягом 2 днів при 60 °С в трубці високого тиску. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання, залишок вносили в воду і три рази промивали дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Ці об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 0.5 г (12 % від теор.) продукту.

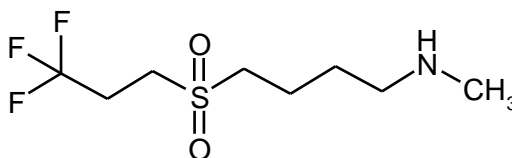
30

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.27-0.31 (m, 2H), 0.45 (mc, 2H), 2.01 (mc, 2H), 2.11 (mc, 1H), 2.14-2.35 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H).

35

Проміжна сполука 16-20

N-Метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-амін



40

5.0 г (19.8 ммоль) 1-хлор-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутану перемішували в 80 мл 33 % етанольного розчину метиламіну протягом 24 годин при 40 °С. Леткі компоненти вилучали, добавляли 50 мл води і суміш два рази промивали дихлорметаном. Значення рН встановлювали на 14 за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію і суміш три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Ці об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 4.4 г (90 % від теор.) продукту.

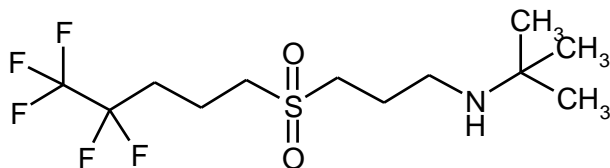
45

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 4H), 3.08 (mc, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H).



Проміжна сполука 17-20

N-трет-Бутил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



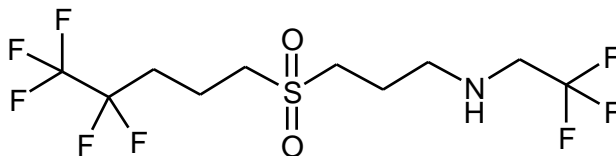
5

2.70 г (8.92 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 4.57 г (62.5 ммоль) трет-бутиламіну перемішували в 20 мл ДМФА протягом 3 днів при 75 °С в трубці високого тиску. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання, залишок вносили в 50 мл води і три рази промивали дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Ці об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 1.8 г (59 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 18-20

3-[(4,4,5,5,5-Пентафторпентил)сульфоніл]-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-1-амін

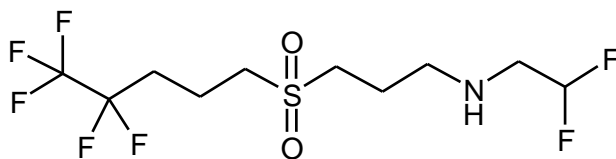


1.00 г (3.30 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 1.636 г (16.52 ммоль) 2,2,2-трифторетиламіну перемішували в 3 мл ДМФА протягом 6 днів при 100 °С в трубці високого тиску. Після охолодження, суміш концентрували шляхом упарювання, залишок вносили в воду і збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 99:1). Виділяли 0.8 г (66 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 19-20

N-(2,2-Дифторетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін

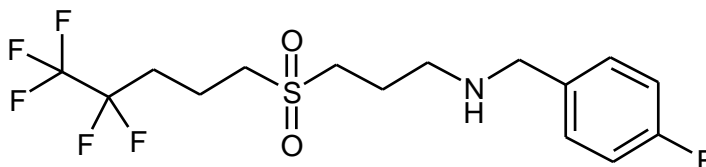


2.50 г (8.26 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону і 2.01 г (24.8 ммоль) 2,2-дифторетиламіну перемішували в 20 мл етанолу протягом 3 днів при 60 °С в трубці високого тиску. Суміш концентрували шляхом упарювання, залишок вносили в воду і два рази промивали дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і збовтували три рази з дихлорметаном. Ці об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 0.5 г (17 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.01 (mc, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.97 (dt, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.13 (mc, 2H), 5.82 (tt, 1H).

Проміжна сполука 20-20

N-(4-Фторбензил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін

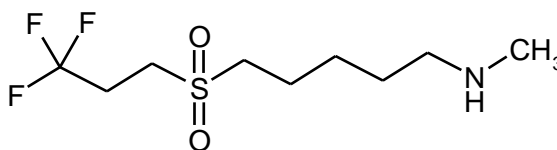


2.50 г (8.26 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону, 4.134 г (33.04 ммоль) 4-фторбензиламіну, 1.751 г (16.52 ммоль) карбонату натрію і 2.476 г (16.52 ммоль) йодиду натрію перемішували в 20 мл ацетонітрилу протягом 15 годин при 80 °С. Леткі компоненти вилучали і залишок вносили в дихлорметан. Суміш три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли пентан і продукт відфільтровували з відсмоктуванням. Виділяли 2.8 г (87 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.01 (мс, 2H), 2.13-2.34 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.13 (мс, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.01 (мс, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H).

Проміжна сполука 21-20

N-Метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-амін

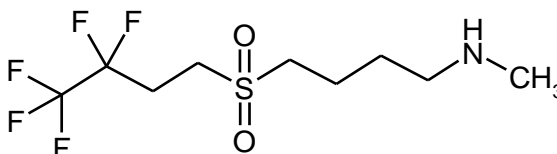


6.1 г (22.9 ммоль) 1-хлор-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентану перемішували і оброблювали відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 3.53 г (59 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.47-1.60 (m, 4H), 1.89 (мс, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 4H), 3.04 (мс, 2H), 3.17 (мс, 2H).

Проміжна сполука 22-20

N-Метил-4-[(3,3,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутан-1-амін

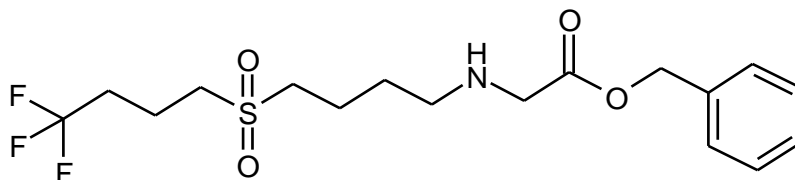


4.5 г (14.9 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1,2,2-пентафторбутану перемішували і оброблювали в 150 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 3.67 г (83 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.95 (мс, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.70 (m, 4H), 3.10 (мс, 2H), 3.20 (мс, 2H).

Проміжна сполука 23-20

Бензил-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцинат



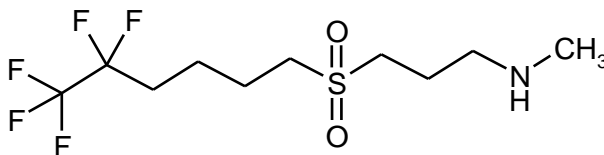
1 г (3.45 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану перемішували з 3.024 г (15.00 ммоль) гідрохлориду складного бензилового ефіру амінооцтової кислоти, 1.987 г (18.75 ммоль) карбонату натрію і 843.0 мг (5.62 ммоль) йодиду натрію в 25 мл ацетонітрилу протягом 24 годин при нагріванні зі зворотним холодильником. Леткі компоненти вилучали і до залишку добавляли воду. Суміш екстрагували дихлорметаном чотири рази. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Залишок очищали, використовуючи силікагель 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 98:2, 95:5 і

90:10). Діізопропіловий ефір добавляли до сирого продукту, суміш піддавали дії ультразвуку в ультразвуковій ванні, відфільтровували з відсмоктуванням і сушили при 40 °С в сушильній шафі. Одержували 455.5 мг (29 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 24-20

N-Метил-3-[(5,5,6,6,6-пентафторгексил)сульфоніл]пропан-1-амін



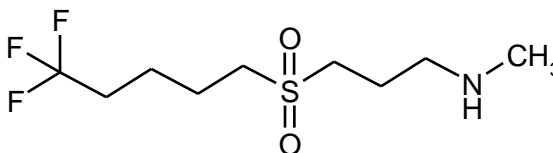
10

5 г (15.79 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,6,6,6-пентафторгексилсульфону перемішували і оброблювали в 100 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 4.18 г (85 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.69-1.84 (m, 2H), 1.87-2.21 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.07 (мс, 2H).

Проміжна сполука 25-20

N-Метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



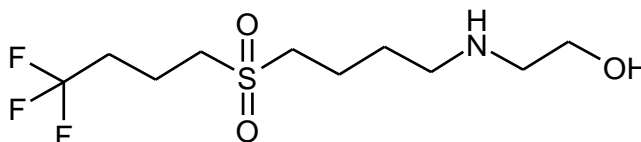
20

4.3 г (16.12 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфону перемішували і оброблювали в 100 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 3.49 г (83 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.67-1.81 (m, 2H), 1.88-2.24 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.99 (мс, 2H), 3.08 (мс, 2H).

Проміжна сполука 26-20

2-({4-[(4,4,4-Трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)етанол



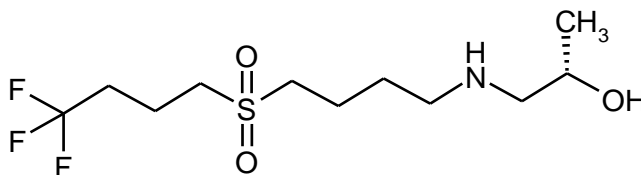
30

1.5 г (5.62 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану і 1.72 г (28.12 ммоль) 2-аміноетанолу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-C протягом 30 годин при 55 °С. До продукту добавляли пентан і його відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 0.96 г (53 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.93 (мс, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.97-3.10 (m, 4H), 3.64 (t, 2H).

Проміжна сполука 27-20

(2S)-1-({4-[(4,4,4-Трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)пропан-2-ол



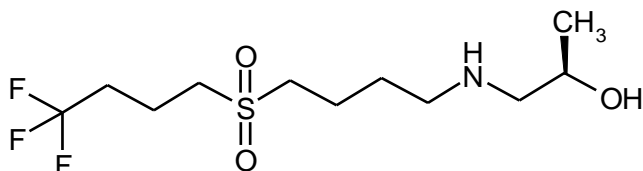
40

1.5 г (5.62 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану і 2.11 г (28.12 ммоль) (2S)-1-амінопропан-2-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин при 55 °С. До продукту добавляли пентан і його відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 1.5 г (87 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.15 (d, 3H), 1.64 (quin, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.24-2.45 (m, 3H), 2.59-2.76 (m, 3H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.75 (mc, 1H).

Проміжна сполука 28-20

(2R)-1-({4-[(4,4,4-Трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)пропан-2-ол



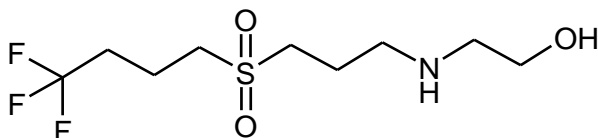
1.5 г (5.62 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану і 2.11 г (28.12 ммоль) (2R)-1-амінопропан-2-олу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин при 55 °С. До продукту добавляли пентан і його відфільтровували з відсмоктуванням.

Так як до цього часу продукт все ще містив велику кількість вихідної речовини, суміш перемішували з 2.1 г (2R)-1-амінопропан-2-олу в 20 мл метанолу протягом 30 годин при 60 °С. Суміш упарювали досуха. До залишку добавляли воду і суміш підкисляли розбавленою соляною кислотою. Суміш два рази екстрагували дихлорметаном. Водну фазу робили лужною за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію і збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. До сирого продукту добавляли пентан і його відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 1.3 г (76 % від теор.) продукту.

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

Проміжна сполука 29-20

2-({3-[(4,4,4-Трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанол

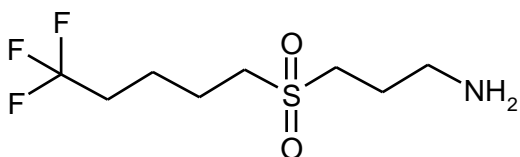


1.5 г (5.94 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,4-трифторбутилсульфону і 1.81 г (29.68 ммоль) 2-аміноетанолу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин при 60 °С. До залишку добавляли воду і суміш підкисляли розбавленою соляною кислотою. Суміш два рази екстрагували дихлорметаном. Водну фазу робили лужною за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію, добавляли хлорид натрію і суміш збовтували з хлороформом п'ять разів. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. До сирого продукту добавляли пентан і його відфільтровували з відсмоктуванням. Одержували 0.8 г (44 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 2.03 (mc, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.12 (mc, 2H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 30-20

3-[(5,5,5-Трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін



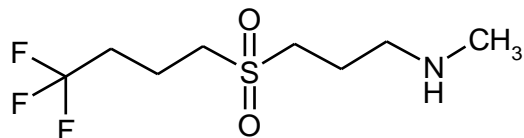
3.2 г (12.0 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфону перемішували в 260 мл 7М розчину аміаку в метанолі протягом 48 годин при 80 °С. Суміш концентрували шляхом упарювання, розчиняли в воді, два рази екстрагували дихлорметаном, робили основним 2М

NaOH і збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 2.0 г (67 % від теор.) продукту.

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

5 Проміжна сполука 31-20

N-Метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-амін

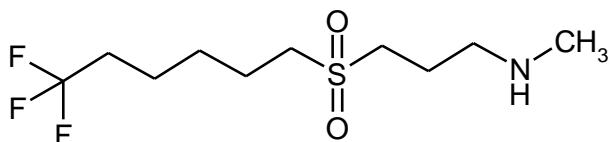


10 1.0 г (3.96 ммоль) 3-хлорпропіл-4,4,4-трифторбутилсульфону перемішували і оброблювали в 50 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 0.56 г (57 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.00 (mc, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.04 (mc, 2H), 3.10 (mc, 2H).

15 Проміжна сполука 32-20

N-Метил-3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропан-1-амін

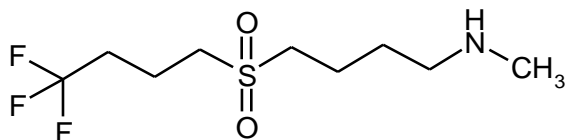


20 1.5 г (5.34 ммоль) 3-хлорпропіл-6,6,6-трифторгексилсульфону перемішували і оброблювали в 100 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 24 годин. Одержували 0.75 г (51 % від теор.) продукту.

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

25 Проміжна сполука 33-20

N-Метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-амін

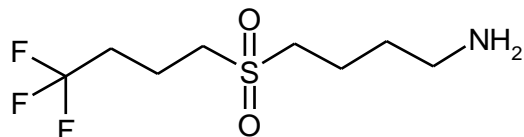


30 15.0 г (56.2 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану перемішували і оброблювали в 300 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 36 годин. Одержували 12.8 г (87 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.65 (quin, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 3.00-3.07 (mc, 4H).

35 Проміжна сполука 34-20

4-[(4,4,4-Трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-амін



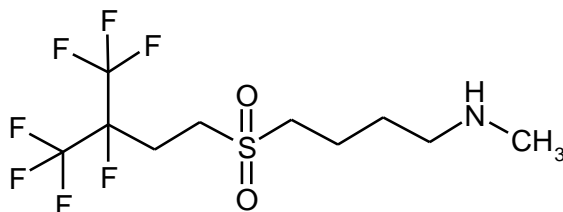
40 0.5 г (1.87 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1-трифторбутану перемішували в 40 мл 7М розчину аміаку в метанолі протягом 48 годин при 80 °C в автоклаві. Суміш упарювали досуха. Залишок вносили в 25 мл води і два рази промивали дихлорметаном. Водну фазу робили основною за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію. Суміш збовтували три рази з дихлорметаном, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 330 мг (71 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.60 (quin, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.98-3.08 (m, 4H).

Проміжна сполука 35-20

N-Метил-4-[[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл]бутан-1-амін

5



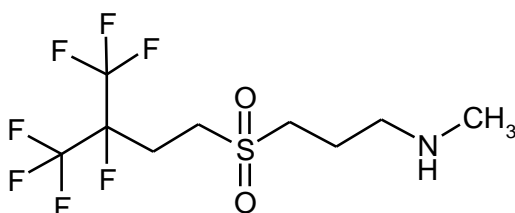
4 г (11.34 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутану перемішували в 150 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 23 годин і концентрували шляхом упарювання. Продукт вносили в 100 мл води, значення рН встановлювали на 1 за допомогою 4М соляної кислоти і два рази екстрагували дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 1.94 г (48 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.94 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.73 (m, 4H), 3.09 (mc, 2H), 3.18 (mc, 2H).

Проміжна сполука 36-20

N-Метил-3-[[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл]пропан-1-амін

20



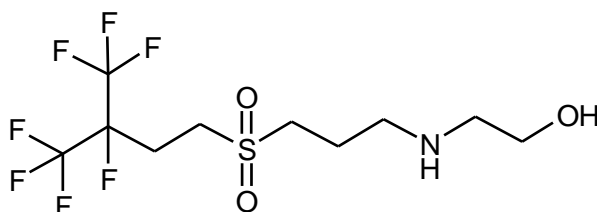
4 г (11.81 ммоль) 3-хлорпропіл-3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутилсульфону перемішували в 150 мл 33 % розчину метиламіну в етанолі відповідно до загального опису 16-18-20-D протягом 23 годин і концентрували шляхом упарювання. Продукт вносили в 100 мл води, значення рН встановлювали на 1 за допомогою 4М соляної кислоти і два рази екстрагували дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 2.0 г (46 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.03 (mc, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.16-3.24 (m, 4H).

Проміжна сполука 37-20

2-[(3-[[3,4,4,4-Тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл]пропіл)аміно]етанол

35



1.8 г (5.31 ммоль) 3-хлорпропіл-3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутилсульфону і 2.27 г (37.20 ммоль) 2-аміноетанолу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-C протягом 30 годин при 60 °C і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли воду і значення рН встановлювали на 1 за допомогою розбавленої соляної кислоти. Суміш збовтували

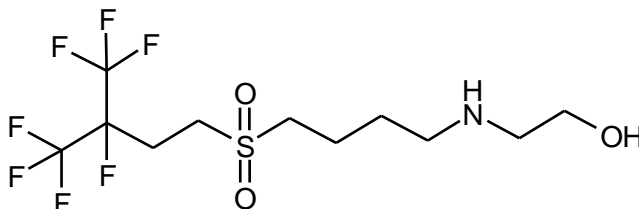
40

два рази з дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і екстрагували п'ять разів дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 1.1 г (57 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 2.04 (мс, 2H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.66 (t, 2H).

Проміжна сполука 38-20

2-[(4-{[3,4,4,4-Тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно]етанол

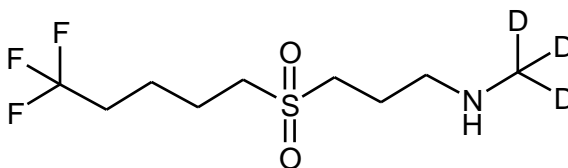


1.8 г (5.10 ммоль) 4-[(4-хлорбутил)сульфоніл]-1,1,1,2-тетрафтор-2-(трифторметил)бутану і 2.18 г (35.72 ммоль) 2-аміноетанолу піддавали реакції відповідно до загального опису 16-18-20-С протягом 30 годин при 60 °С і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли воду і значення рН встановлювали на 1 за допомогою розбавленої соляної кислоти. Суміш збовтували два рази з дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 14 і п'ять разів екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 0.52 г (27 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.66 (quin, 2H), 1.95 (мс, 2H), 2.59-2.74 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.08 (мс, 2H), 3.18 (мс, 2H), 3.65 (t, 2H).

Проміжна сполука 39-20

N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін

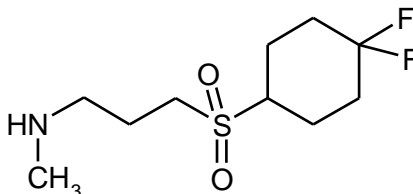


2.5 г (9.37 ммоль) 3-хлорпропіл-5,5,5-трифторпентилсульфону і 6.0 г (176.1 ммоль) (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метанаміну піддавали реакції в 30 мл етанолу протягом 24 годин при 40 °С і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли воду і суміш збовтували два рази з дихлорметаном. Значення рН водної фази встановлювали за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію на 10 і чотири рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Одержували 1.3 г (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.67-1.80 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 4H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.98 (мс, 2H), 3.08 (m, 2H).

Проміжна сполука 40-20

3-[(4,4-Дифторциклогексил)сульфоніл]-N-метилпропан-1-амін (сіль трифтороцтової кислоти)



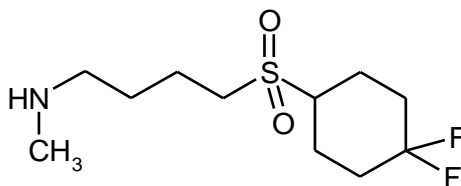
186 мг трет-бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]-пропіл}метилкарбамату добавляли в 8 мл дихлорметану і добавляли 0.40 мл трифтороцтової кислоти. Після 18 годин перемішування при кімнатній температурі суміш концентрували шляхом упарювання, декілька

разів добавляли толуол і суміш сушили в вакуумі. Одержували 238 мг зазначеної в заголовку сполуки в вигляді солі трифтороцтової кислоти.

МС (CI): Знайдена маса = 256 [100]

Проміжна сполука 41-20

5 4-[(4,4-Дифторциклогексил)сульфоніл]-N-метилбутан-1-амін

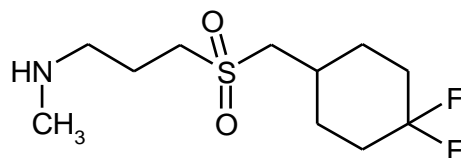


Одержання проводили шляхом, подібним одержанню проміжної сполуки 40-20 виходячи із трет-бутил-{4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]бутил}метилкарбамату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>, вибрані сигнали): δ 2.16 – 2.39 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.84 – 3.04 (m, 3H), МС (CI): Знайдена маса = 270 [100].

Проміжна сполука 42-20

15 3-[(4,4-Дифторциклогексил)метил]сульфоніл]-N-метилпропан-1-амін



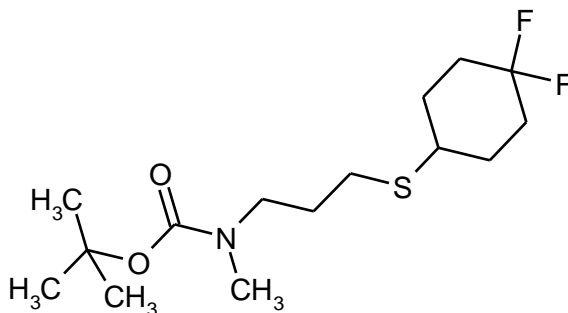
Одержання проводили шляхом, подібним одержанню проміжної сполуки 40-20 виходячи із трет-бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)метил]сульфоніл]пропіл}метилкарбамату.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>, вибрані сигнали): δ 2.44 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.91 (d, 2H), 3.06 – 3.14 (t, 2H).

Проміжні сполуки 21

Проміжна сполука 1-21

25 трет-Бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфаніл]пропіл}метилкарбамат



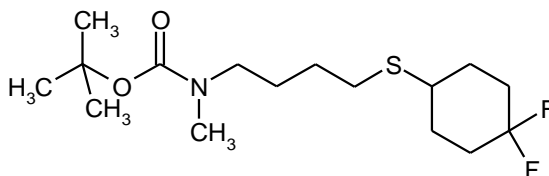
558 мг метаноляту натрію добавляли до розчину 1.28 г S-{3-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]пропіл}етантіоату в 13 мл метанолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Добавляли 1.00 г 4,4-дифторциклогексил-4-метилбензол сульфонату і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі (100 °C /100 ват/60 хв.). Реакційну суміш розбавляли трет-бутилметиловим ефіром і водою, фази розділяли, два рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром і об'єднані органічні фази промивали розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Після очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), одержували 464 мг зазначеної в заголовку сполуки.

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

Проміжна сполука 2-21

40 трет-Бутил-{4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфаніл]бутил}метилкарбамат



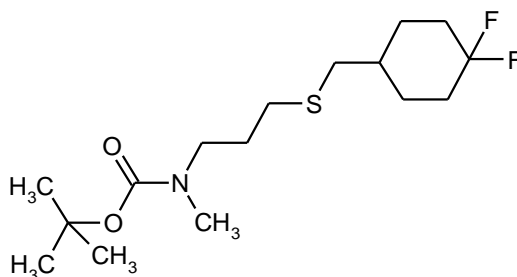


5 Одержання проводили шляхом, подібним одержанню проміжної сполуки 1-21 виходячи із S-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]бутил}етантіоату. Зазначену в заголовку сполуку одержували в вигляді сирого продукту.

МС (СІ): Знайдена маса = 338, 282, 238.

Проміжна сполука 3-21

трет-Бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)метил]сульфаніл}пропіл}метилкарбамат



10

S-{4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]пропіл}етантіоат за реакцією з 4-(бромметил)-1,1-дифторциклогексаном. Зазначену в заголовку сполуку одержували в вигляді сирого продукту.

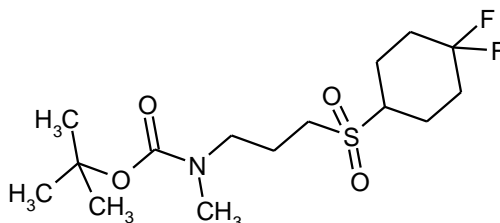
МС (СІ): Знайдена маса = 338, 282 [100], 238

15

Проміжні сполуки 22

Проміжна сполука 1-22

трет-Бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]пропіл}метилкарбамат



20

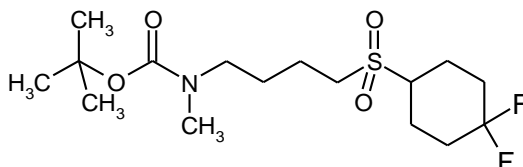
460 мг трет-бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфаніл]пропіл}метилкарбамату піддавали реакції з мета-хлорпербензойною кислотою, шляхом, що подібний приведену в загальному описі 19. 140 мг зазначеної в заголовку сполуки одержували шляхом очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат).

25

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.65 – 2.15 (m, 6H), 2.17 – 2.38 (m, 4H), 2.82 – 3.00 (m, 6H, містить s на 2.87 м.д.), 3.38 (t, 2H). МС (СІ): Знайдена маса = 356, 300, 256.

Проміжна сполука 2-22

трет-Бутил-{4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]бутил}метилкарбамат



30

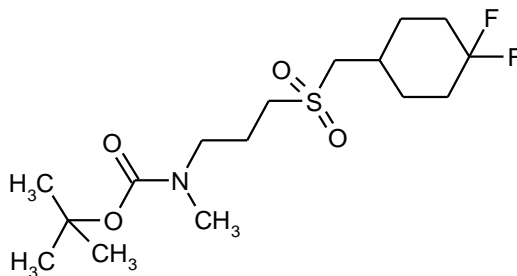
трет-Бутил-{3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфаніл]бутил}метилкарбамат піддавали реакції з мета-хлорпербензойною кислотою до зазначеної в заголовку сполуки, шляхом, що подібний приведену в загальному описі 19.

35

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.62 – 2.03 (m, 8H), 2.18 – 2.38 (m, 4H), 2.78 – 3.11 (m, 6H), 3.27 (t, 2H). МС (СІ): m/z = 370, 314 [100], 270

Проміжна сполука 3-22

трет-Бутил-(3-[[4,4-дифторциклогексил)метил]сульфоніл]пропіл)метил-карбамат



5

Одержання зазначеної в заголовку сполуки проводили шляхом, що подібний приведену в загальному описі 19 з використанням мета-хлорпербензойної кислоти виходячи із трет-бутил-(3-[[4,4-дифторциклогексил)метил]сульфаніл]пропіл)метилкарбамату.

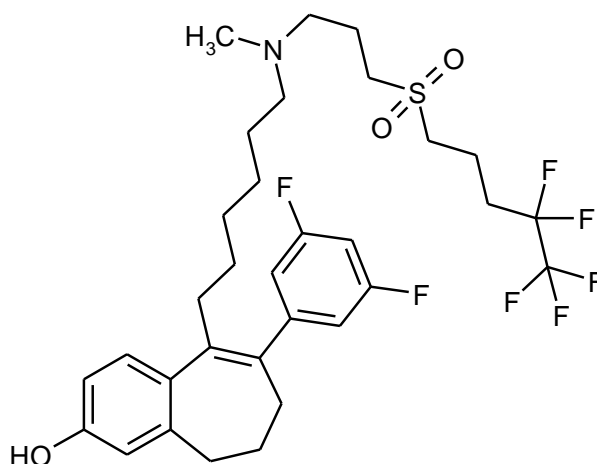
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>, вибрані сигнали): δ 1.46 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 2.90 (d, 2H), 2.93 – 3.02 (m, 2H), 3.04 (t, 2H). МС (CI): m/z = 370, 314, 270

Приклади

Загальний опис 11 для одержання прикладів під атмосферою захисного газу і при запобіганні потрапляння води: 1 г броміду розчиняли в прибіл. 30-55 мл ДМФА. Добавляли 1.2-1.4 еквіваленти аміну (відносно броміду), 0.5 еквівалента йодиду натрію (відносно броміду) і 1.0 еквівалент карбонату натрію (відносно броміду). Суміш перемішували протягом 10-20 годин при температурі бані 85 °С. Після охолодження до кімнатної температури, розчин концентрували в вакуумі масляного насоса на роторному випарнику. Залишок вносили в етилацетат або дихлорметан, два або три рази промивали (водою, необов'язково насиченим розчином хлориду натрію), сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт потім хроматографували, використовуючи силікагель 60 або за допомогою ВЕРХ.

Приклад 1

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



25

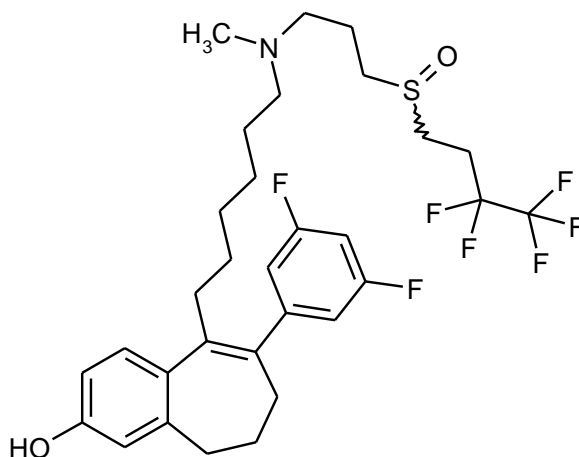
160 мг (0.37 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 153 мг (0.52 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 129.1 мг (54 % від теор.) продукту.

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

Приклад 2

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

35

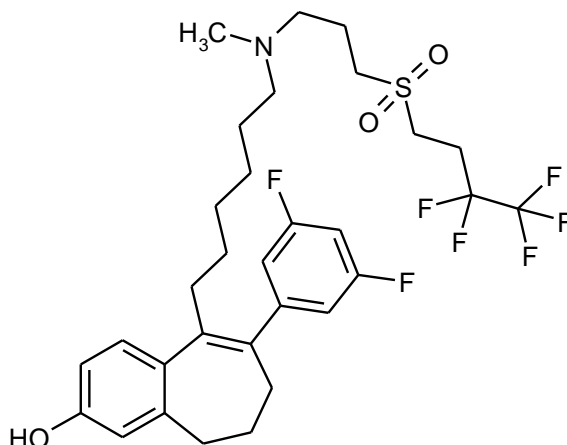


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 147.3 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 132.8 мг (46 % від теор.) продукту.

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

Приклад 3

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

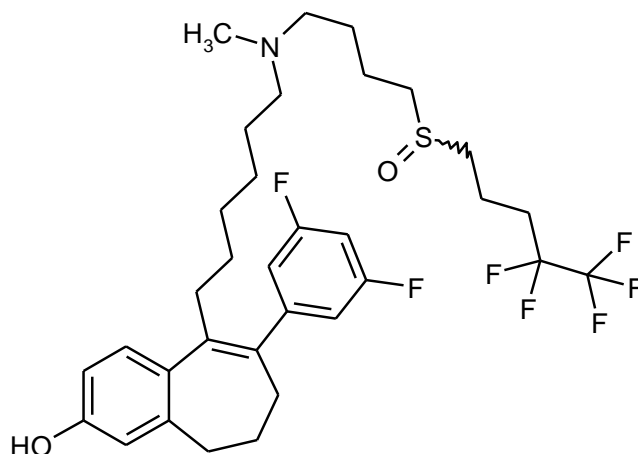


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 156.2 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 131.3 мг (45 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.31 (мс, 2H), 2.05-2.16 (m, 6H), 2.29-2.35 (m, 5H), 2.38 (t, 2H), 2.59-2.69 (m, 6H), 3.18 (t, 2H), 3.26 (мс, 2H), 6.71 (tt, 1H), 6.73-6.79 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 4

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

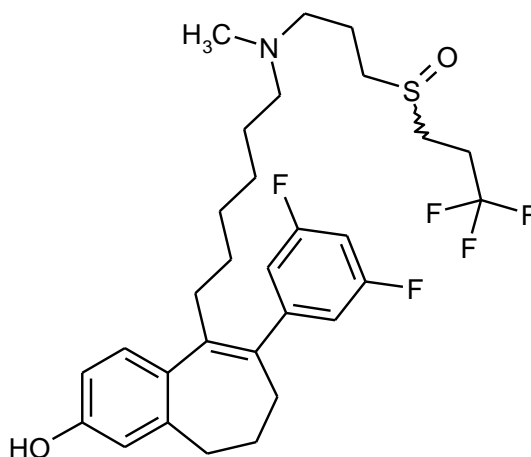


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 162.8 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 114.6 мг (37 % від теор.) продукту.

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

Приклад 5

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

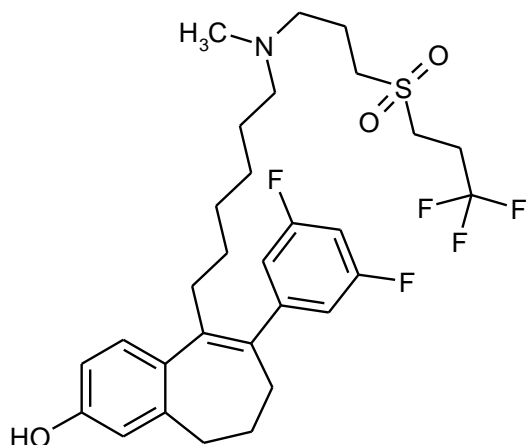


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 119.8 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 144.6 мг (55 % від теор.) продукту.

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

Приклад 6

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

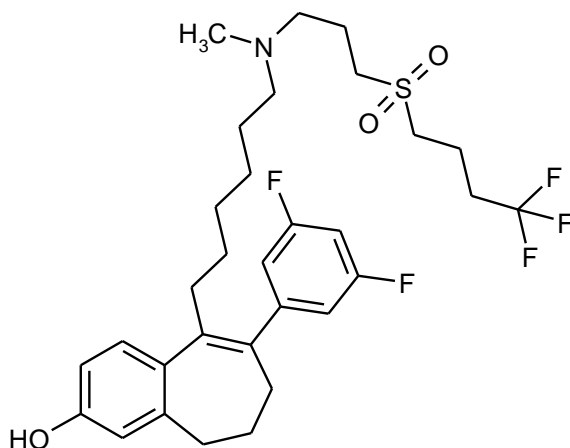


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 128.6 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 111.6 мг (41 % від теор.) продукту.

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

Приклад 7

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

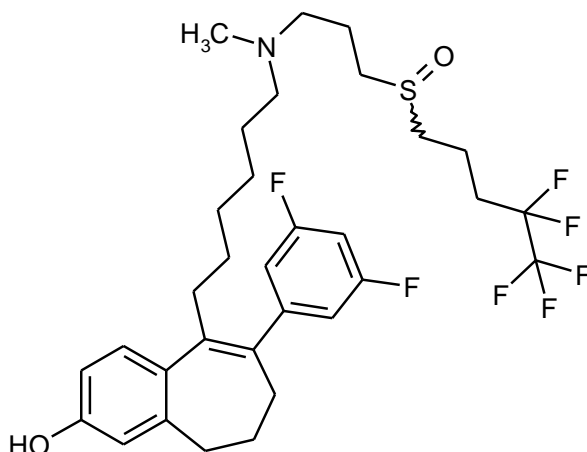


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 136.3 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 144.7 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.06-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.29-1.35 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 8H), 2.26-2.40 (m, 9H), 2.57-2.68 (m, 4H), 3.07-3.13 (m, 4H), 6.71 (tt, 1H), 6.74-6.79 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 8

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

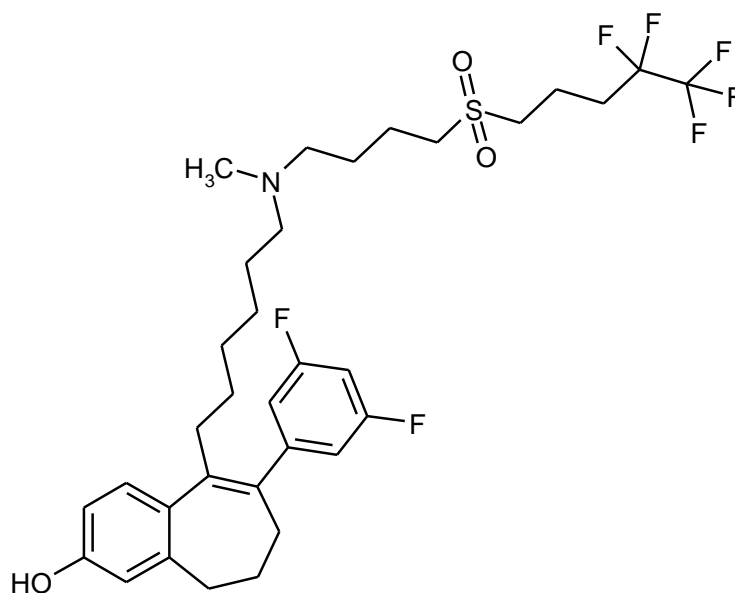


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 155.1 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 231.3 мг (78 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.07 (m, 2H), 1.17 (mc, 2H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.31 (mc, 2H), 2.06-2.38 (m, 12H), 2.40 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.74-2.92 (m, 6H), 6.70 (tt, 1H), 6.73-6.77 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H).

Приклад 9

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

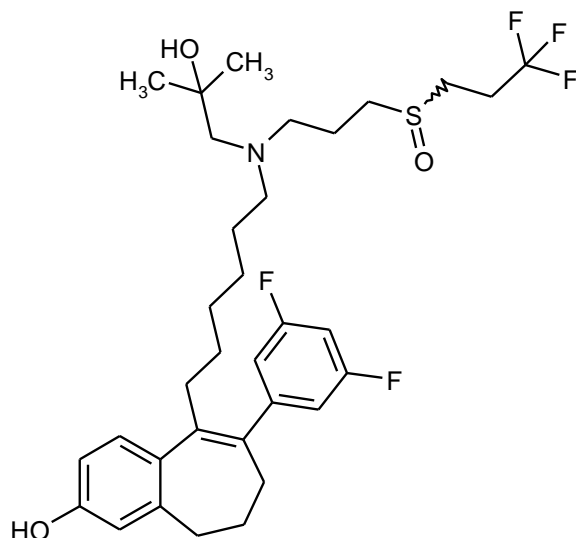


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 171.6 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 222 мг (71 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.16 (m, 4H), 1.20 (mc, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.70 (mc, 2H), 1.90 (quin, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.17-2.35 (m, 9H), 2.38 (t, 2H), 2.47 (mc, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H), 6.71 (tt, 1H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 10

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

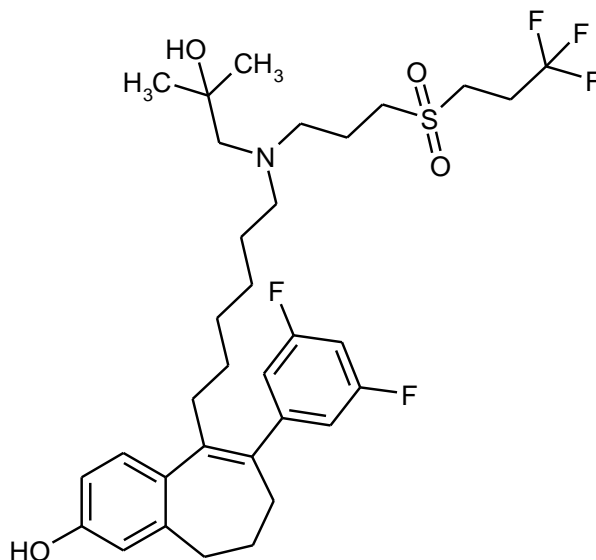


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 151.8 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 53.4 мг (18 % від теор.) продукту.

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

Приклад 11

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

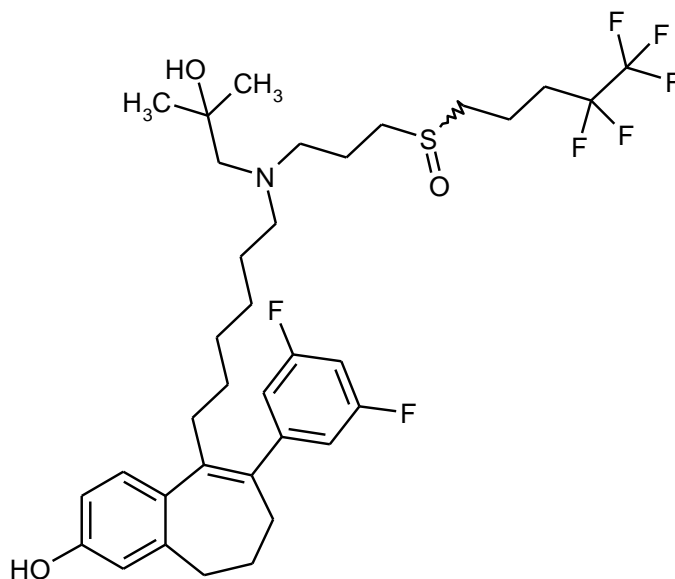


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 160.6 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 51.4 мг (17 % від теор.) продукту.

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

Приклад 12

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

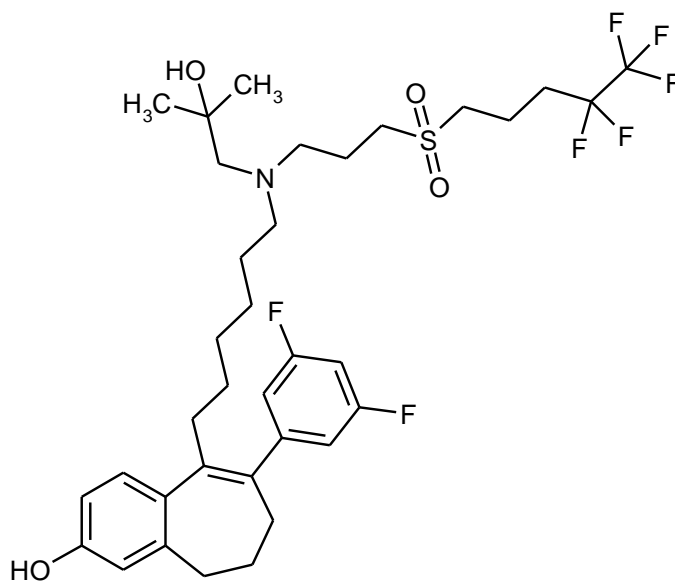


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 187.1 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-  
 5 пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 74.7 мг (23 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.30 (m, 14H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.02-2.42 (m, 14H), 2.50-2.90 (m, 8H), 6.65-6.80 (m, 5H), 7.13 (d, 1H).

Приклад 13

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(4,4,5,5,5-  
 10 пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



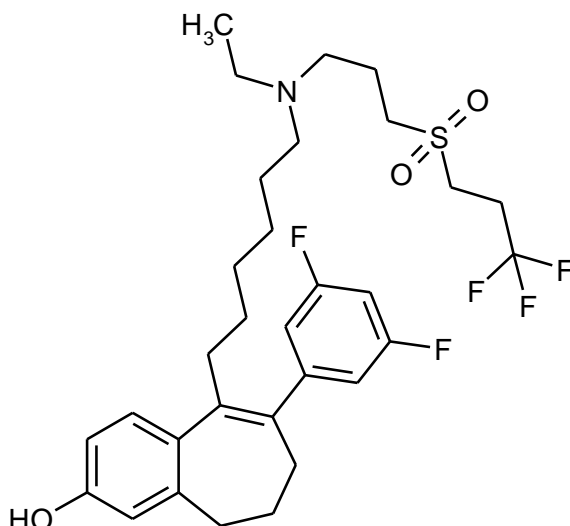
200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 195.9 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-  
 15 пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 40.2 мг (12 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.33 (m, 14H), 1.97 (mc, 2H), 2.03-2.45 (m, 14H),  
 20 2.58-2.69 (m, 4H), 3.00-3.11 (m, 4H), 6.66-6.80 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 14

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(етил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



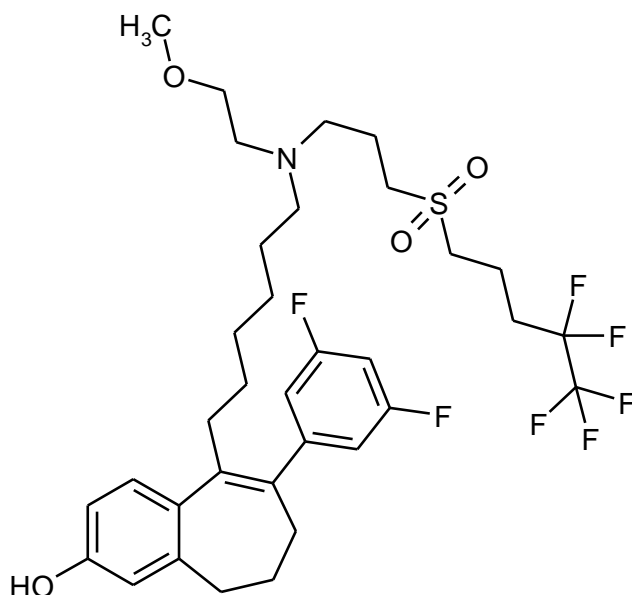


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 136.3 мг (0.55 ммоль) N-етил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 115.1 мг (42 % від теор.) продукту.

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

Приклад 15

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-метоксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

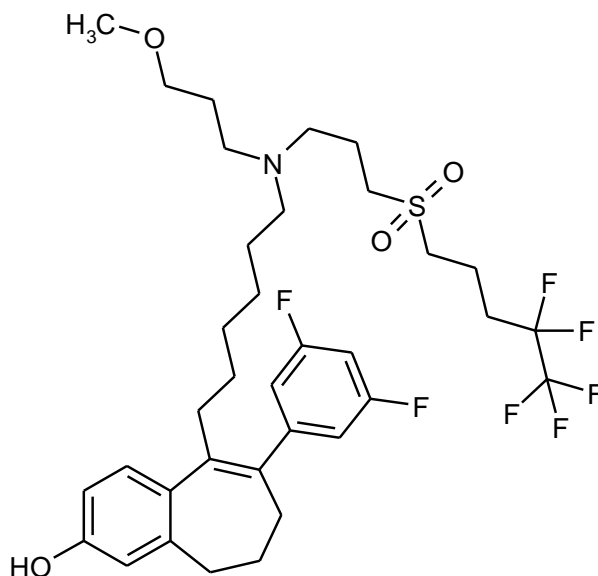


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.1 мг (0.28 ммоль) N-(2-метоксіетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 56 мг (35 % від теор.) продукту.

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

Приклад 16

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(3-метоксипропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

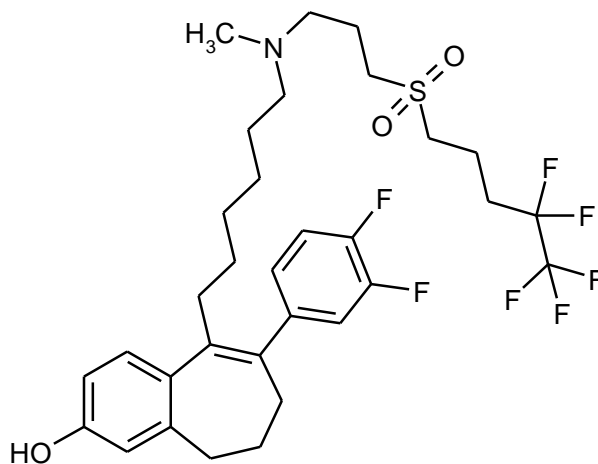


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98 мг (0.28 ммоль) 3-метокси-N-{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 62 мг (38 % від теор.) продукту.

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

Приклад 17

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

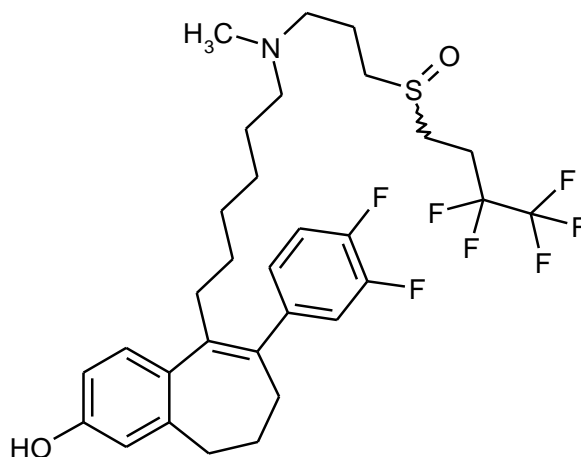


150 мг (0.35 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 143.3 мг (0.52 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 162.5 мг (72 % від теор.) продукту.

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

Приклад 18

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

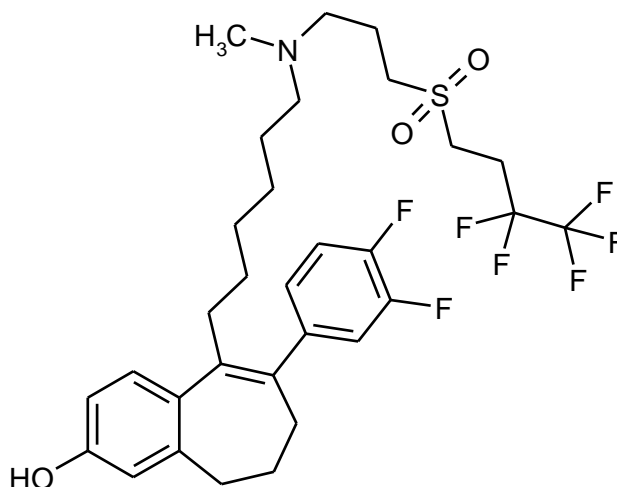


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 147.3 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 133 мг (46 % від теор.) продукту.

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

Приклад 19

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

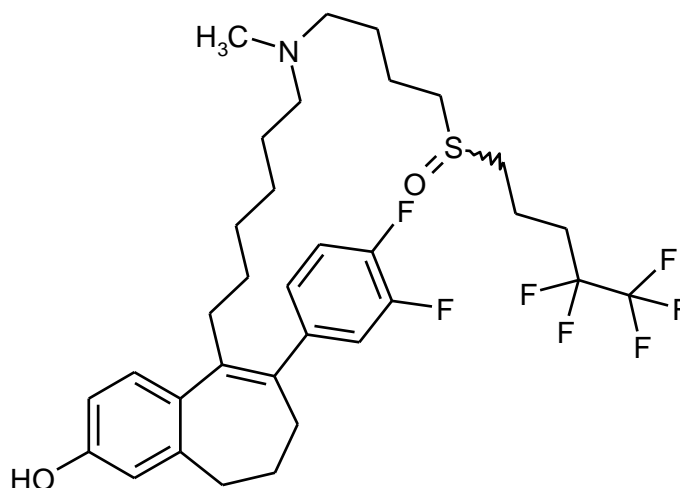


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 156.2 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 174.6 мг (60 % від теор.) продукту.

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

Приклад 20

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

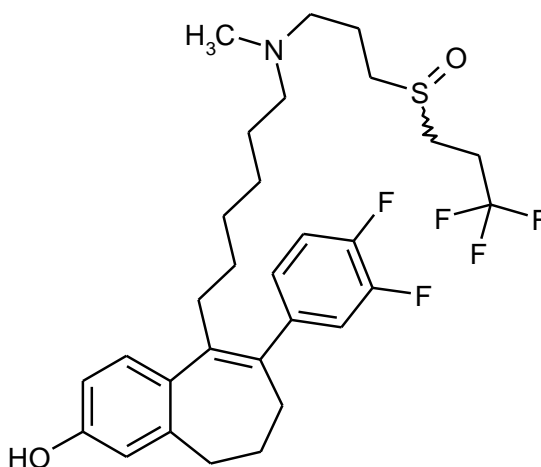


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 162.8 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 207.2 мг (66 % від теор.) продукту.

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

Приклад 21

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

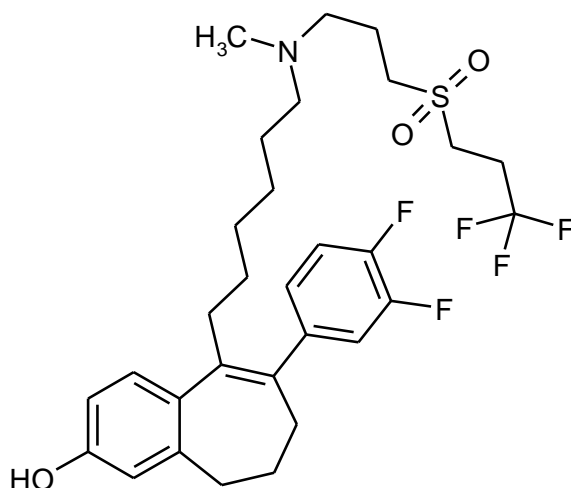


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 119.8 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 171.1 мг (65 % від теор.) продукту.

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

Приклад 22

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

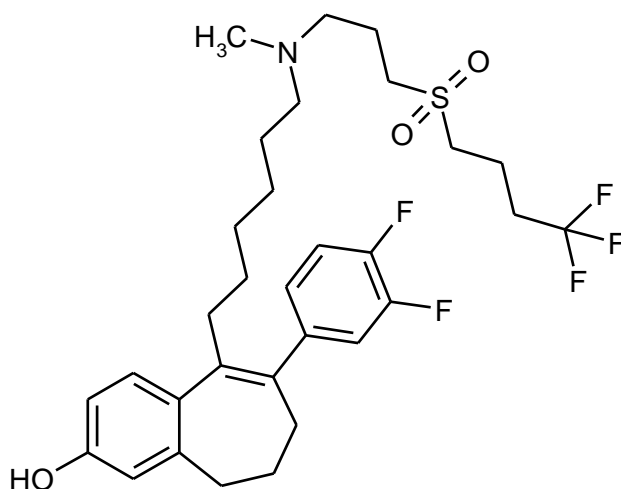


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 128.6 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 135.1 мг (50 % від теор.) продукту.

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

Приклад 23

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

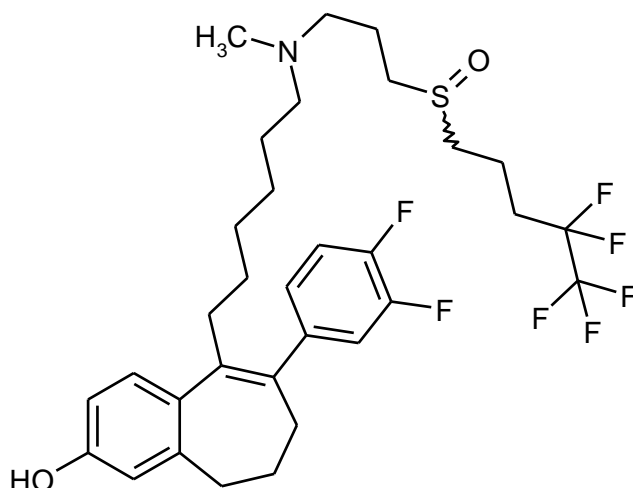


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 136.3 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 140.1 мг (51 % від теор.) продукту.

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

Приклад 24

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

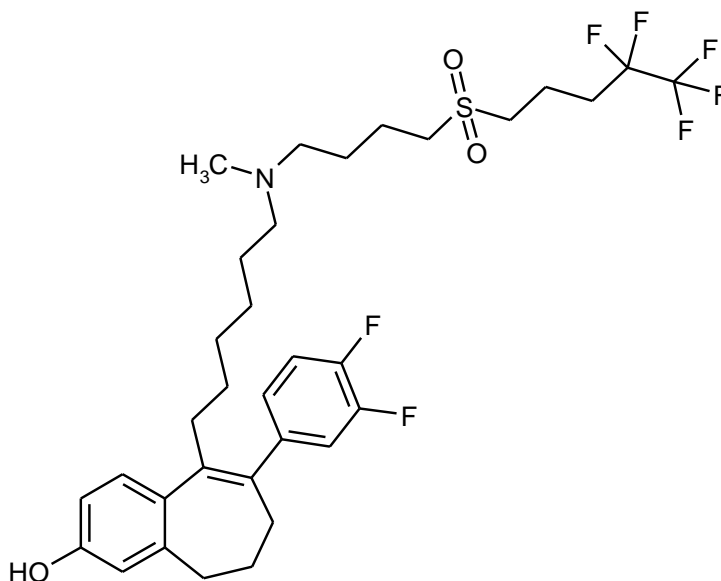


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 155.1 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 270 мг (92 % від теор.) продукту.

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

Приклад 25

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

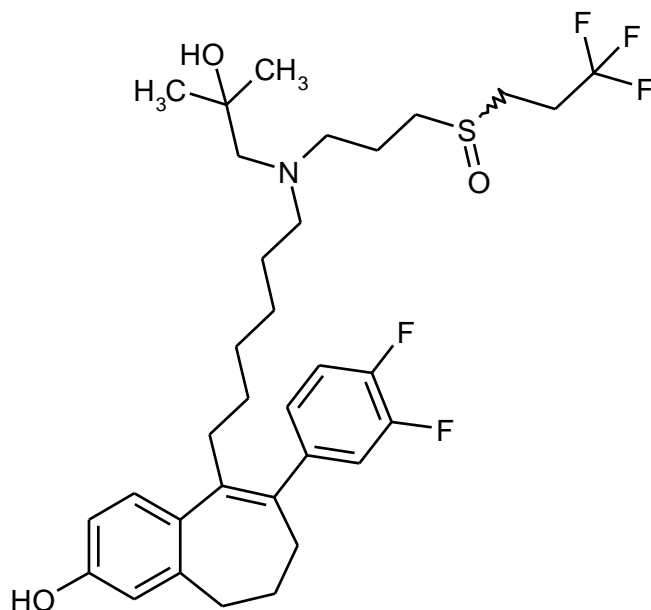


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 171.6 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 301 мг (98 % від теор.) продукту.

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

Приклад 26

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

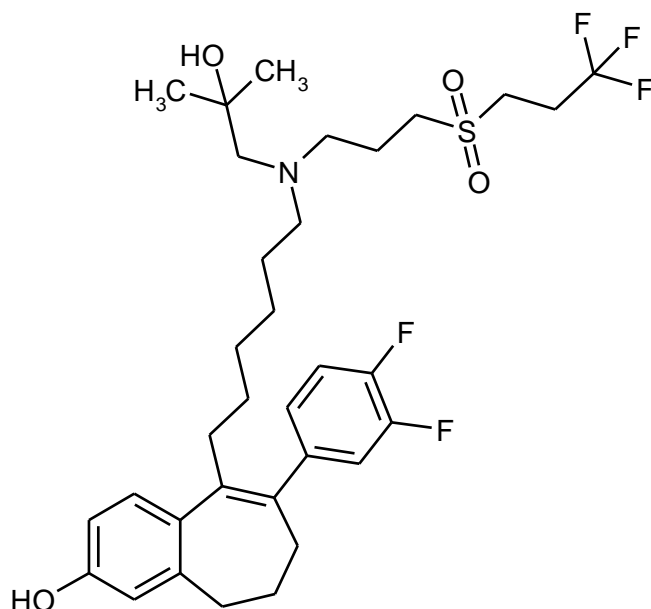


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 151.8 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 62.9 мг (22 % від теор.) продукту.

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

Приклад 27

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

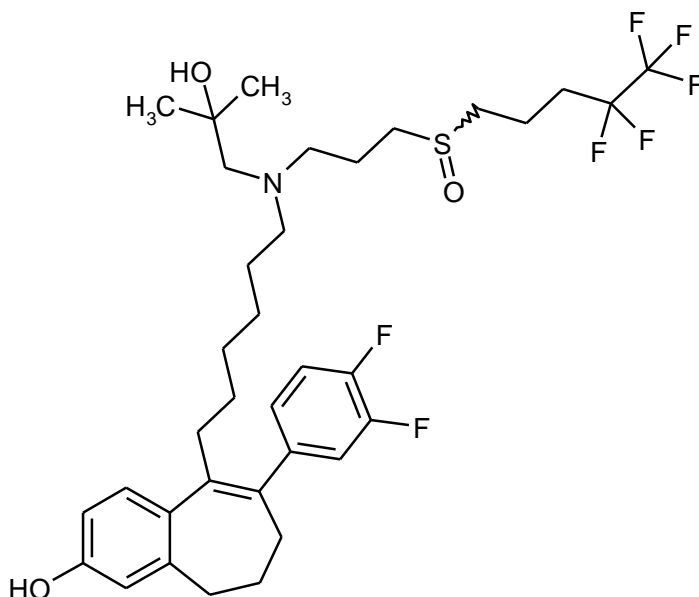


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 160.6 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 41.4 мг (14 % від теор.) продукту.

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

## Приклад 28

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



5

200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 187.1 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 64.7 мг (20 % від теор.) продукту.

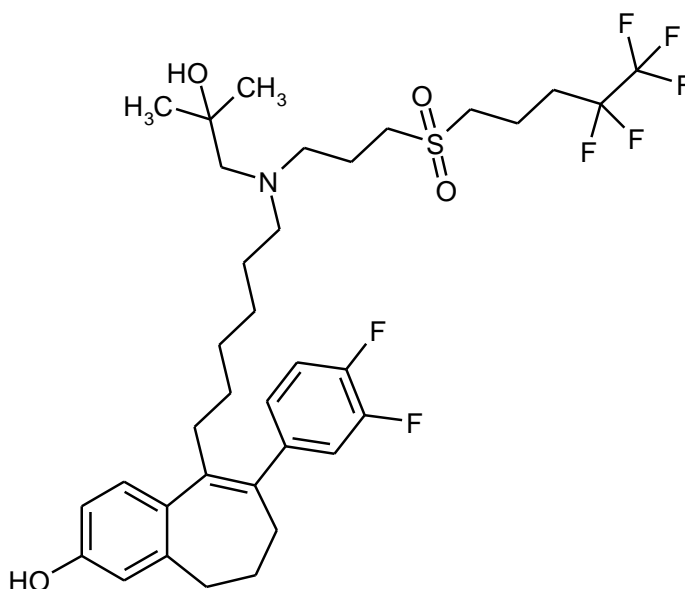
10

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

## Приклад 29

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

15



20

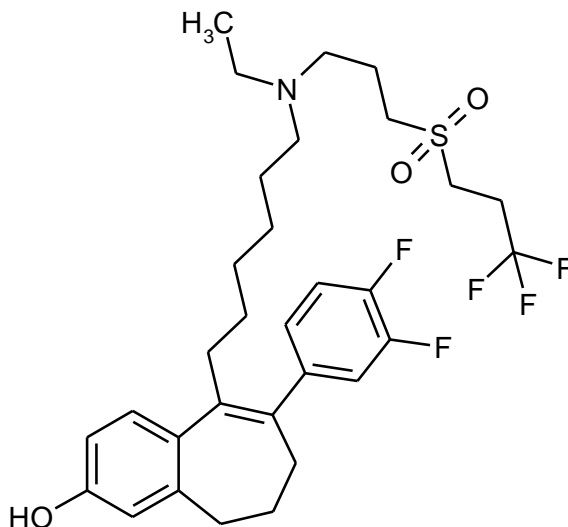
200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 195.9 мг (0.55 ммоль) 2-метил-1-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 61 мг (18 % від теор.) продукту.



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

Приклад 30

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(етил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

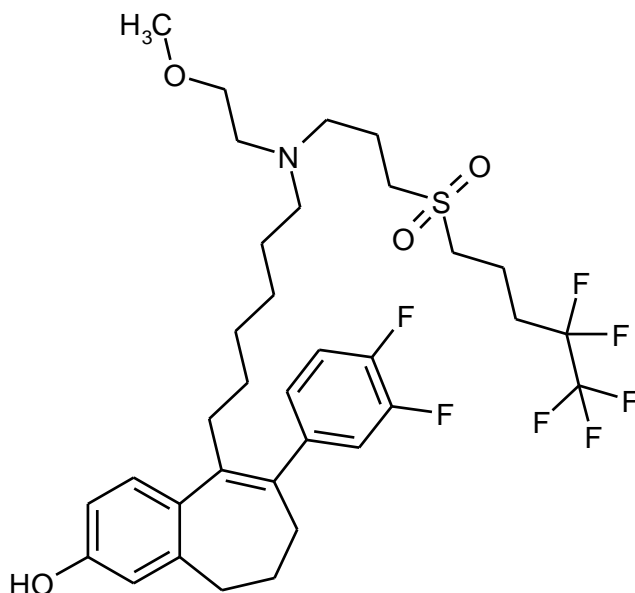


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 136.3 мг (0.55 ммоль) N-етил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 144 мг (51 % від теор.) продукту.

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

Приклад 31

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(2-метоксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



20

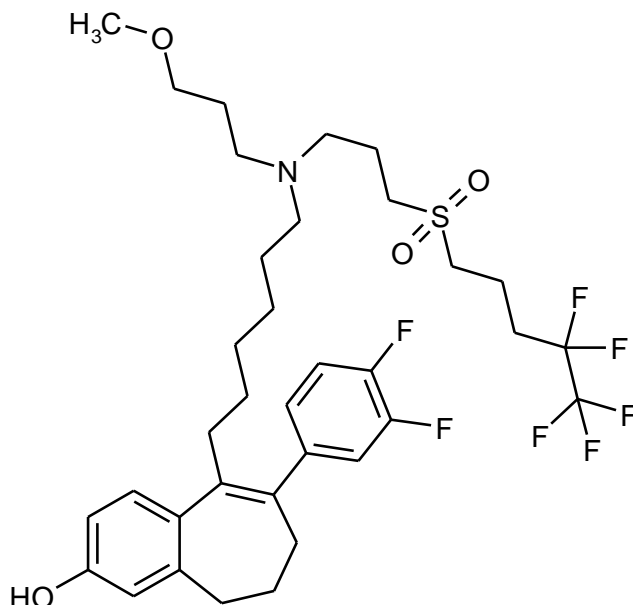
100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.1 мг (0.28 ммоль) N-(2-метоксіетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 50 мг (31 % від теор.) продукту.

25

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

Приклад 32

5 8-(3,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(3-метоксипропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

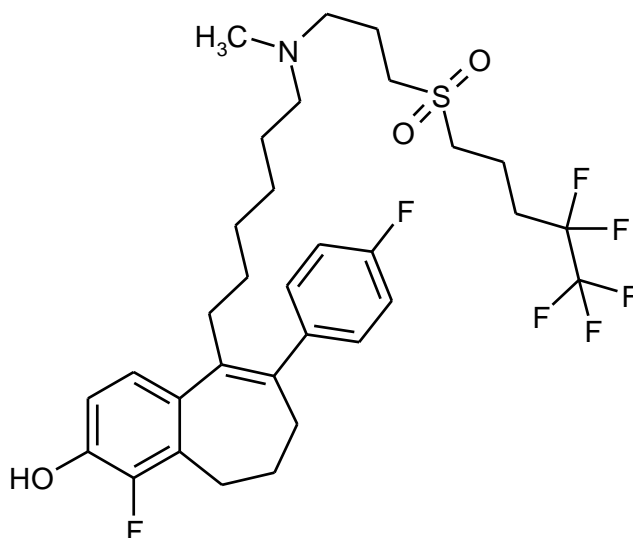


10 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98 мг (0.28 ммоль) 3-метокси-N-{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 54 мг (33 % від теор.) продукту.

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

Приклад 33

20 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



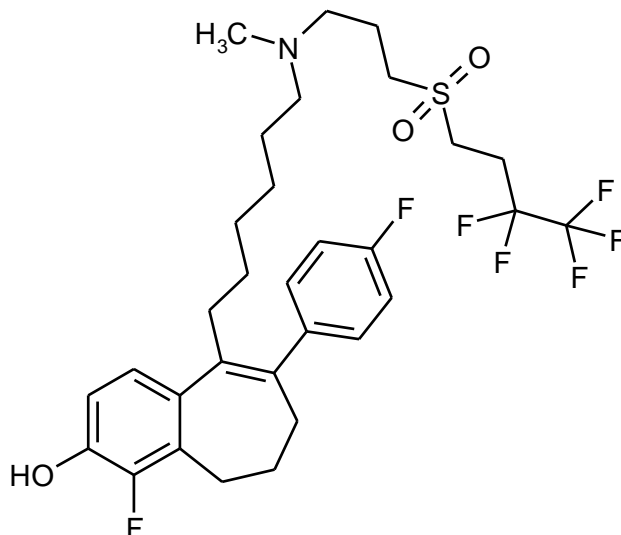
200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 163.9 мг (0.55 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-

пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали, використовуючи Kiesel 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5). Виділяли 156 мг (51 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.37 (m, 8H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.04-2.38 (m, 15H), 2.42 (t, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 6.88 (t, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Приклад 34

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



10

100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 78.1 мг (0.28 ммоль) N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 60 мг (41 % від теор.) продукту.

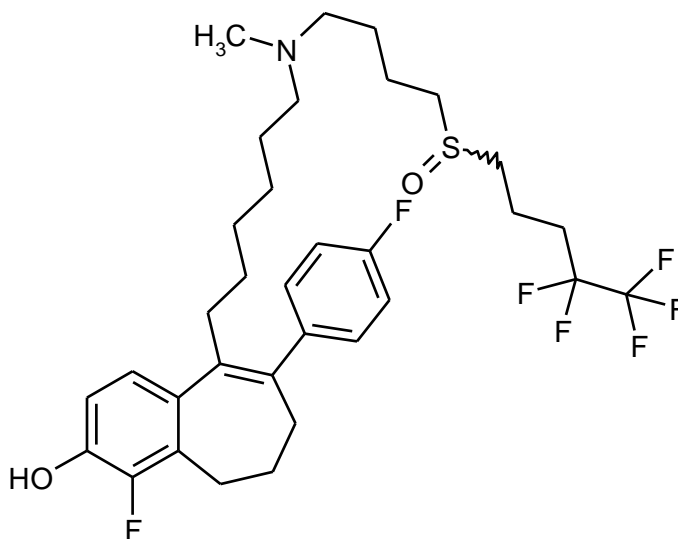
15

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

Приклад 35

20

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



25

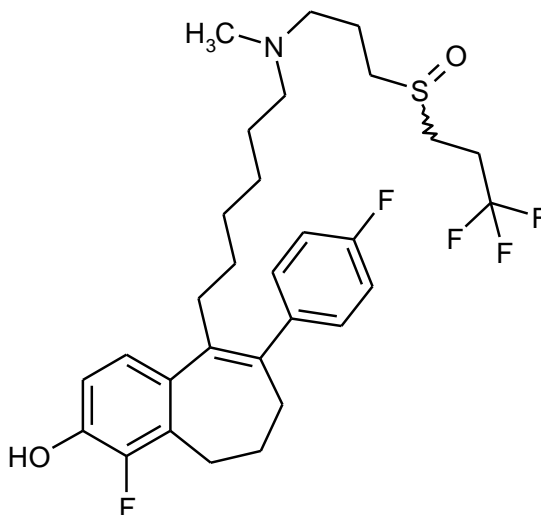
100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 81.4 мг (0.28 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-

пентафторпентил)сульфініл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 46 мг (31 % від теор.) продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_4$ ):  $\delta$  = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.64-1.91 (m, 4H), 2.02-2.49 (m, 15H), 2.50-2.87 (m, 8H), 6.82-6.96 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H).

5 Приклад 36

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



10

100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 59.9 мг (0.28 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 46 мг (35 % від теор.) продукту.

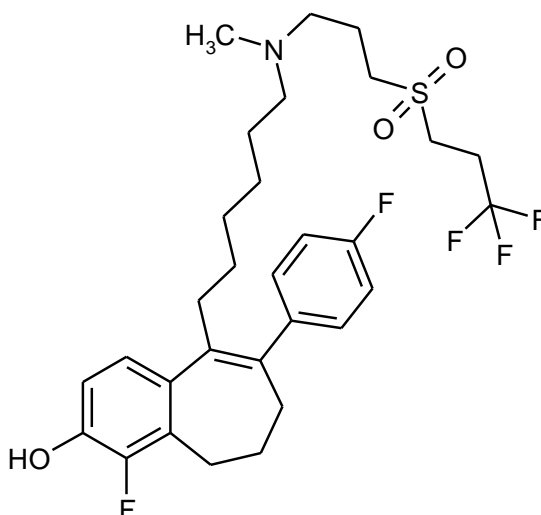
15

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d_4$ ):  $\delta$  = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.27-2.44 (m, 7H), 2.54-2.99 (m, 10H), 6.87 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 37

20

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



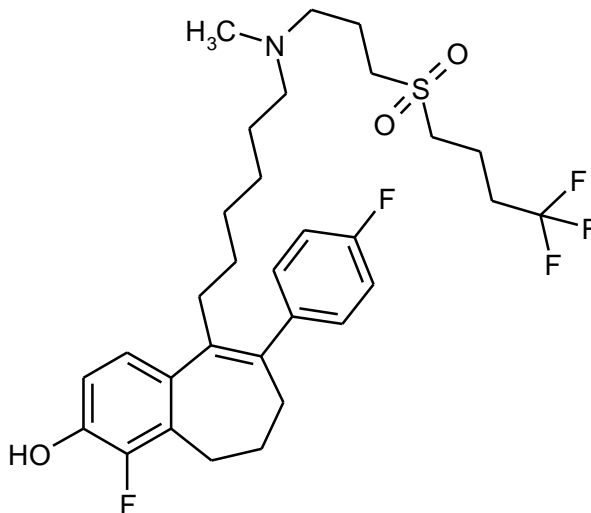
25

100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 64.3 мг (0.28 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 44 мг (33 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.26-1.41 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 6H), 2.26-2.45 (m, 7H), 2.59-2.78 (m, 6H), 3.10-3.26 (m, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 38

5 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

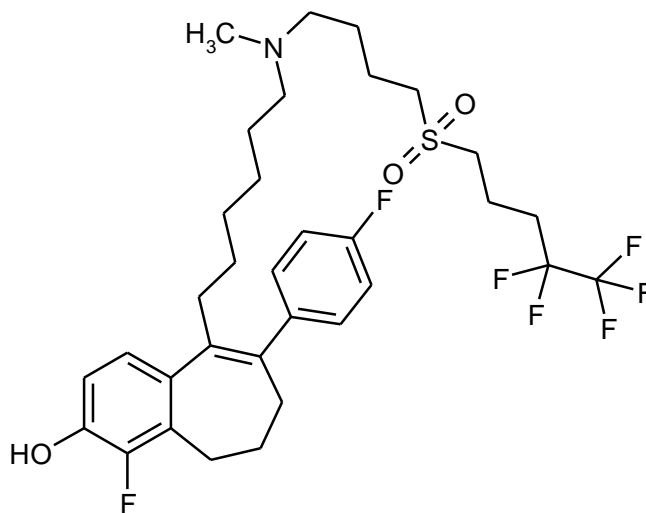


10 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 68.2 мг (0.28 ммоль) N-метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 41 мг (30 % від теор.) продукту.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 8H), 2.23-2.48 (m, 9H), 2.72 (t, 4H), 3.09 (q, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Приклад 39

20 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

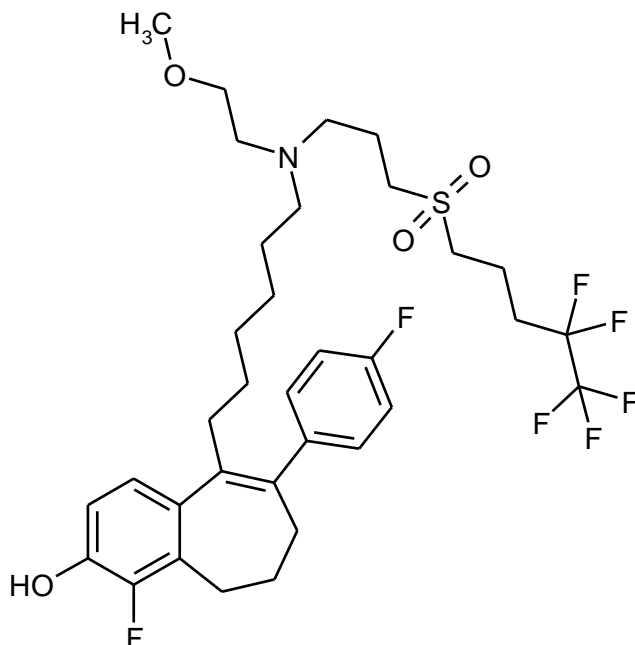


25 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 72 мг (0.28 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 18.3 мг (13 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 6H), 2.24-2.44 (m, 9H), 2.55 (мс, 2H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 4H), 6.87 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 40

5 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-метоксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

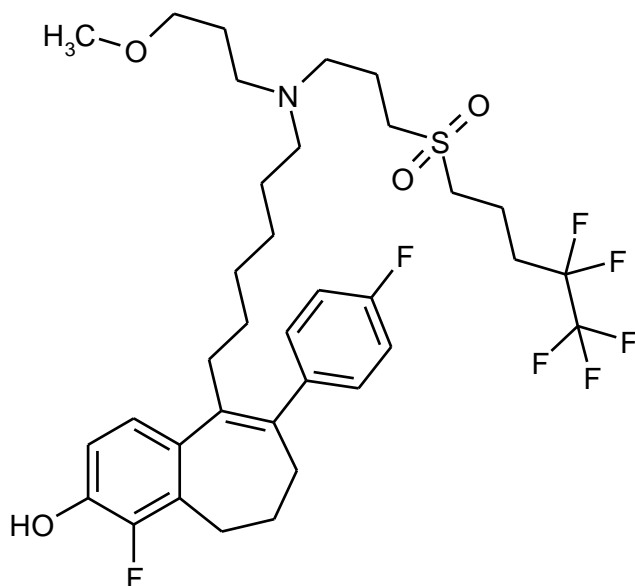


10 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.1 мг (0.28 ммоль) N-(2-метоксіетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 14.2 мг (9 % від теор.) продукту.

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

Приклад 41

20 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(3-метоксипропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

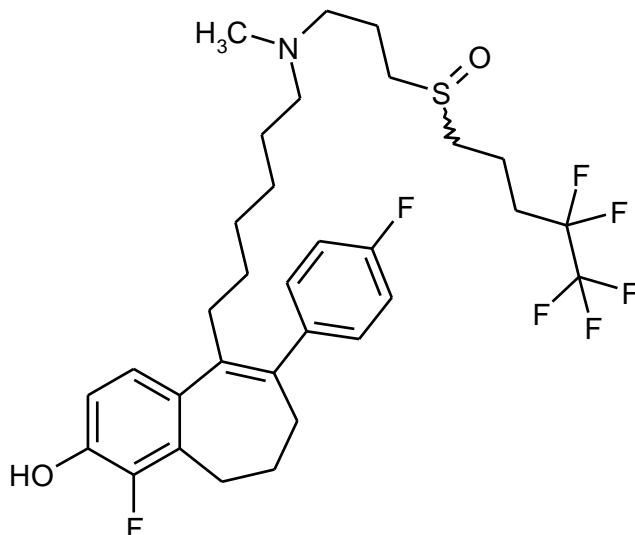


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98 мг (0.28 ммоль) 3-метокси-N-{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 2. Виділяли 33.5 мг (21 % від теор.) продукту.

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

Приклад 42

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

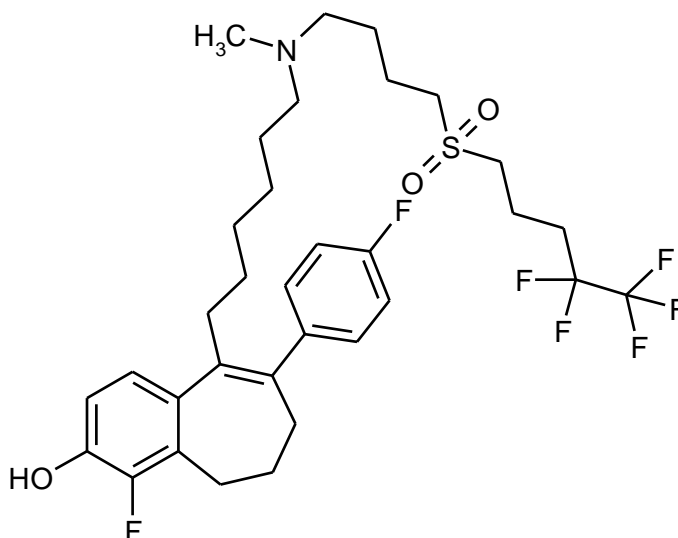


150 мг (0.34 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 116.3 мг (0.41 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 96 мг (44 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.23 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 2.00-2.46 (m, 17H), 2.62-2.86 (m, 8H), 6.86 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H).

Приклад 43

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

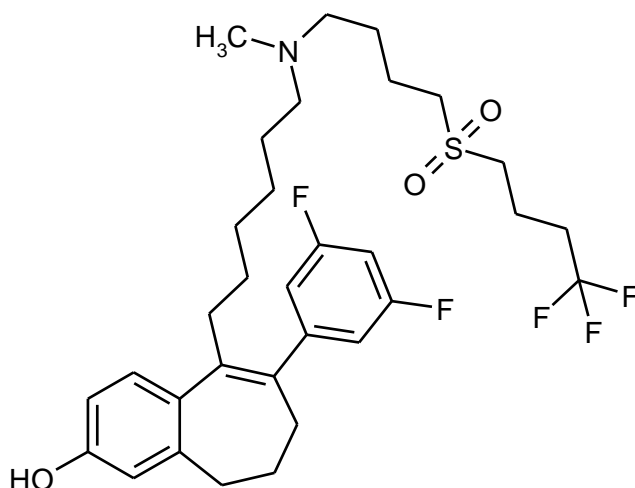


150 мг (0.34 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 128.7 мг (0.41 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 110.4 мг (48 % від теор.) продукту.

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

Приклад 44

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

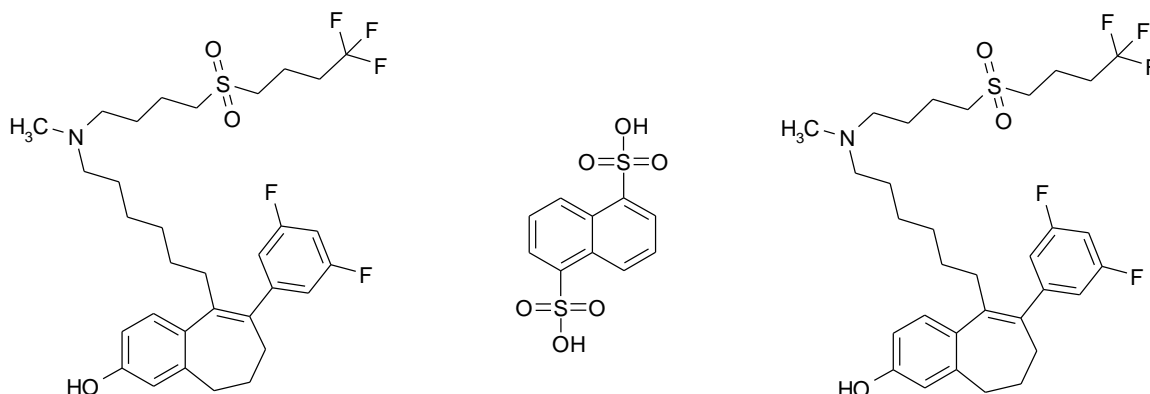


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 144.1 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (ВЕРХ-метод 2, потім за допомогою XBridge C18, 5 мк, 150×19 мм, 25 мл/хв, розчинник : вода з сумішшю 0.2 % аміак-ацетонітрил 40:60, 0-1 хвилини; 40:60 -> 0:100, 1-11 хвилини; 0:100, 11-15 хвилини). Виділяли 52 мг (18 % від теор.) продукту.

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

Приклад 44а

Сіль нафталін-1,5-дисульфонової кислоти (2:1) з 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олом



8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол (500 мг, 0.81 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і толуолі (10 мл) і потім добавляли розчин нафталін-1,5-дисульфонової кислоти (234 мг, 0.812 ммоль) в воді (1 мл). Розчин перемішували в відкритій круглодонній колбі при кімнатній температурі і залишали повільно упарюватися. При кількості розчину приблизно 20 %, що залишилася, кристалічну сполуку, яка утворилася, відфільтровували, промивали невеликою кількістю



розчину толуол/етанол (1/1) і потім сушили протягом декількох днів на повітрі і потім недовго в високому вакуумі. Одержували 470 мг (38 %) солі нафталін-1-5-дисульфонової кислоти (2:1).

Дані ЯМР, ВЕРХ, ІЧ, ДСК, ТГА, ПОМ і елементного аналізу представлені нижче. Відповідно до елементного аналізу, сполука містить 1 моль-еквівалент води. Сіль плавиться при 186 °С (ΔH = 60 Дж/г), що може забезпечити потенціальні переваги для обробки (подрібнювання, таблетування) у порівнянні з прикладом - сполукою 44, яка плавиться при 71 °С (ΔH = 65 Дж/г).

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

<sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 162.2 (dd), 156.1, 147.6 (t), 143.8, 142.0, 137.9, 133.7, 130.6, 129.5, 129.0, 127.3, 127.1 (q), 123.9, 123.8, 115.3, 113.0, 111.3 (dd), 101.8 (t), 55.0, 54.2, 50.7, 50.2, 39.6 (сигнал скритий під сигналом ДМСО-d<sub>6</sub>), 33.4, 32.3, 32.1, 31.4, 31.2, 31.0, 28.5, 25.6, 23.1, 22.1, 18.4, 14.9 (q).

PX-MC: R<sub>t</sub> = 1.30 хв

MC (ESI позит.): m/z 616 (M+H)<sup>+</sup>

PX-MC метод: МГЦ-QP-GO-1

Прилад: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мк 50×1 мм; елюент А: 1 л вода + 0.5 мл 50 % мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрil + 0.5 мл 50 % мурашиної кислоти; градієнт: 0.0 хв 90 % А → 0.1 хв 90 % А → 1.5 хв 10 % А → 2.2 хв 10 % А, Піч: 50 °С; потік: 0.33 мл/хв; УФ-детектування: 210 нм.

ІЧ

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

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Т.пл. 186 °С, ΔH = 60 Дж/г

Температури плавлення визначали за допомогою диференціальної скануючої калориметрії, яку проводили на ДСК приладі Mettler-Toledo 823<sup>е</sup> з TSO801RO автоматичним пробовідбірником та програмним забезпеченням STAR<sup>е</sup>. Аналізи виконували в 40-мкл алюмінієвих тиглях, закритими кришками з невеликим отвором (приблизно 0.2 мм). Маса зразка, як правило, становила 1.5-3 мг. Тепловий потік вимірювали в температурному діапазоні 30 °С - 400 °С при швидкості нагрівання 10 °С за хвилину в течії аргону 30 мл/хв.

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Відсутня втрата маси перед ендотермічним плавленням

Термогравіметричні аналізи виконували на ТГА приладі Mettler-Toledo ТГА/SDTA851<sup>е</sup> з TSO801RO автоматичним пробовідбірником та програмним забезпеченням STAR<sup>е</sup>. Аналізи проводили у відкритих 100-мкл алюмінієвих тиглях. Маса зразка на початок експерименту становила, як правило, 1.5-3 мг. Масу зразка вимірювали в температурному діапазоні від 30 °С до 400 °С при швидкості нагрівання 10 °С за хвилину в течії аргону 30 мл/хв.

Поляризаційна оптична мікроскопія (ПОМ)

ПОМ (100х): кристалічної структури

Поляризаційну оптичну мікроскопію проводили на візуалізаційній системі поляризаційної оптичної мікроскопії для визначення розподілення частинок за розмірами типу Clemex PS3 з мікроскопом типу Leica DM з 50X-, 100X-, 200X- та 500X-лінзами, монохромною цифровою камерою с високою розподільчою здатністю, 1600×1200 пікселей, та механізованим X-Y столиком від Marzhauzer, контрольованим системою контролю Clemex-ST-2000. Для вимірювання параметрів зразка, невелику кількість кристалічної речовини, суспендованої в краплі масла поміщали на предметне скло (76×26 мм), потім суспензію покривали покривним склом (22×40 мм).

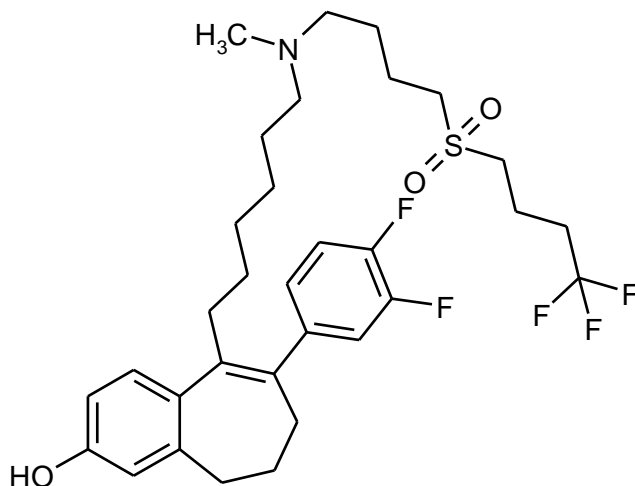
Елементний аналіз:

Аналіз. Розраховано для 2 (C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S) + C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O: %C 57.80, %H 6.16, %N 1.82. Знайдено: %C 57.7, %H 6.0, %N 1.9.

Елементні аналізи проводили на приладі Currenta відповідно до DIN-ISO 17025.

Приклад 45

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

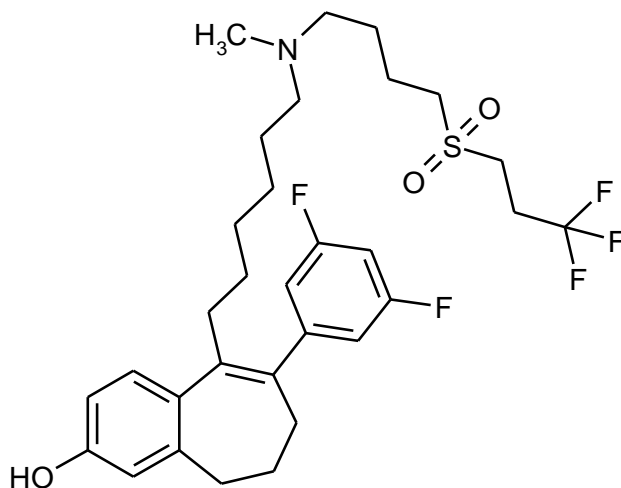


200 мг (0.46 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 144.1 мг (0.55 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (ВЕРХ-метод 2, XBridge C18, 5 мк, 150×19 мм, 25 мл/хв, розчинник : вода з сумішшю 0.2 % аміак-ацетонітрил 40:60, 0-1 хвилина; 40:60 -> 0:100, 1-11 хвилина; 0:100, 11-15 хвилина). Виділяли 48 мг (17 % від теор.) продукту.

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

Приклад 46

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

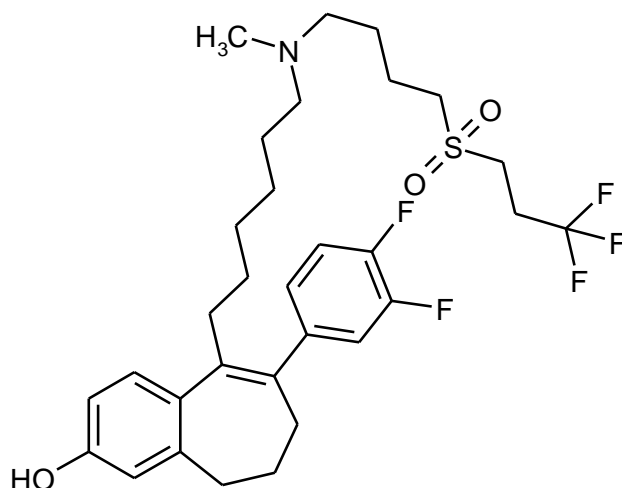


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 113 мг (62 % від теор.) продукту.

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

Приклад 47

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

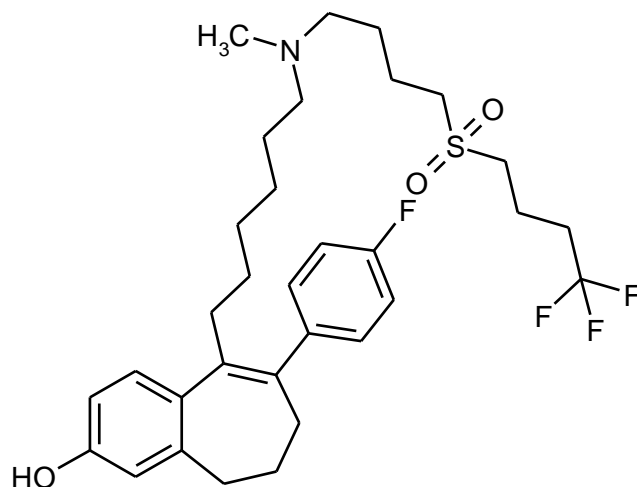


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 130 мг (68 % від теор.) продукту.

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

Приклад 48

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

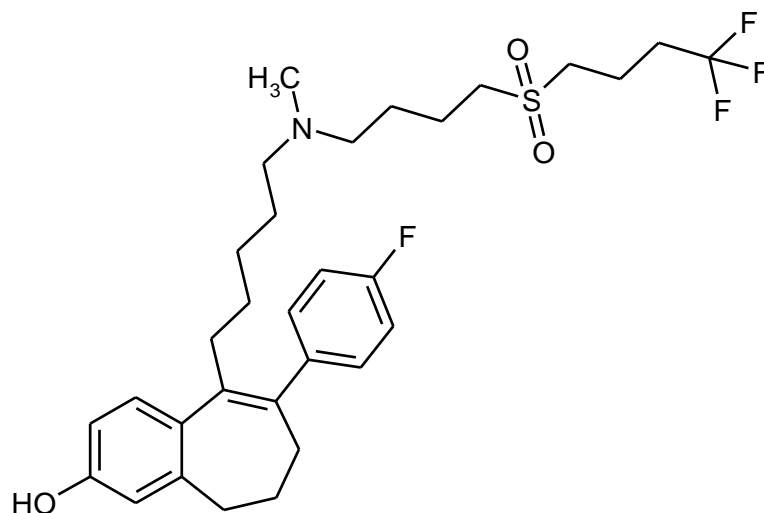


126 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.7 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Продукт розчиняли в дихлорметані, один раз промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 105 мг (58 % від теор.) продукту.

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

Приклад 49

8-(4-Фторфеніл)-9-[5-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)пентил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

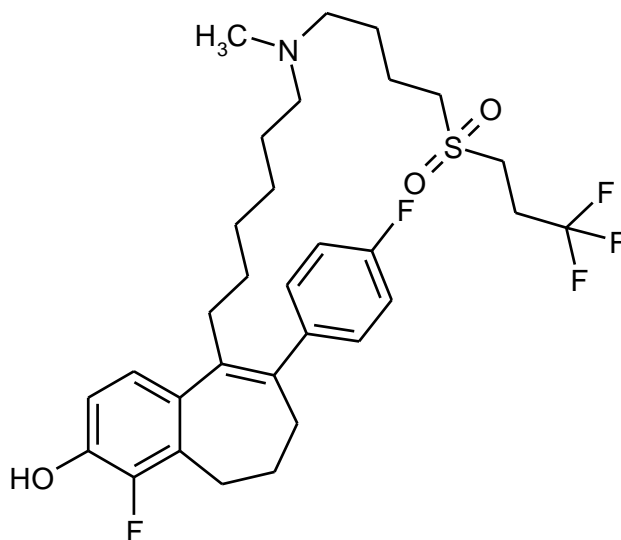


130.4 мг (0.32 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 101.4 мг (0.39 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Продукт розчиняли в дихлорметані, один раз промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Виділяли 98 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.35 (m, 6H), 1.57 (quin, 2H), 1.83 (мс, 2H), 2.01-2.41 (m, 17H), 2.60 (мс, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 6.65-6.71 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Приклад 50

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

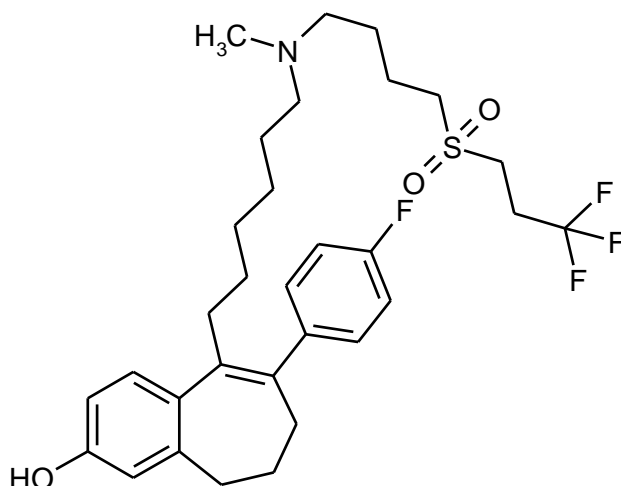


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 115 мг (63 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.91 (quin, 2H), 2.01-2.16 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 5H), 2.44 (мс, 2H), 2.54-2.77 (m, 6H), 3.10 (мс, 2H), 3.19 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 51

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

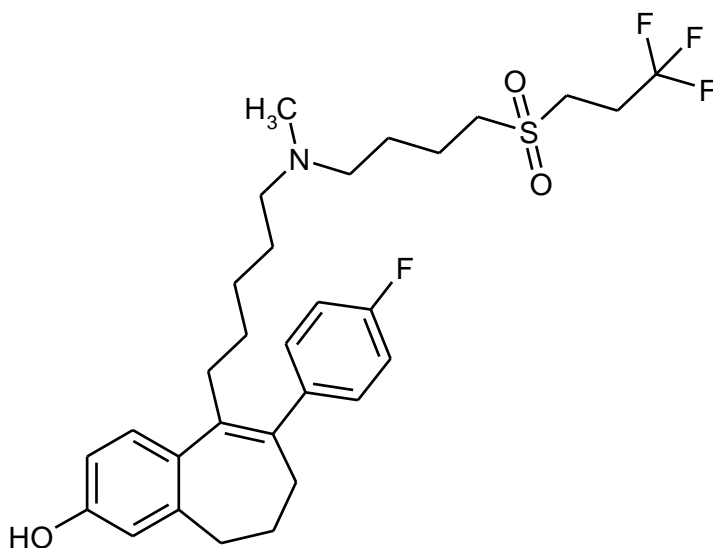


122 мг (0.29 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу  
 5 піддавали реакції з 86.7 мг (0.35 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 110 мг (64 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.76 (quin, 2H),  
 1.91 (quin, 2H), 2.01-2.17 (m, 4H), 2.29-2.48 (m, 7H), 2.53-2.76 (m, 6H), 3.09 (мс, 2H), 3.20 (мс,  
 10 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H).

Приклад 52

8-(4-Фторфеніл)-9-[5-(метил{4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил}аміно)пентил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

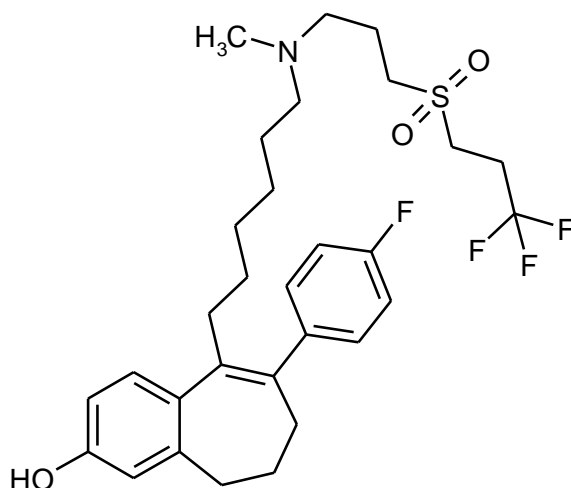


122 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу  
 15 піддавали реакції з 89.8 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 118 мг (68 % від теор.) продукту.

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

Приклад 53

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

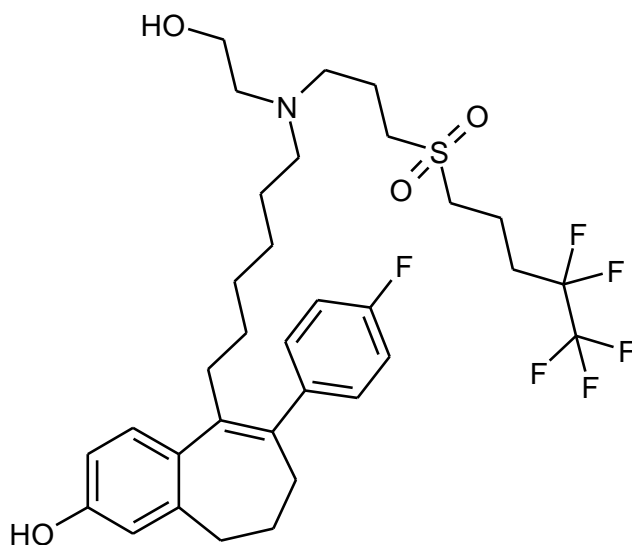


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 87.2 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 93.2 мг (53 % від теор.) продукту.

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

Приклад 54

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

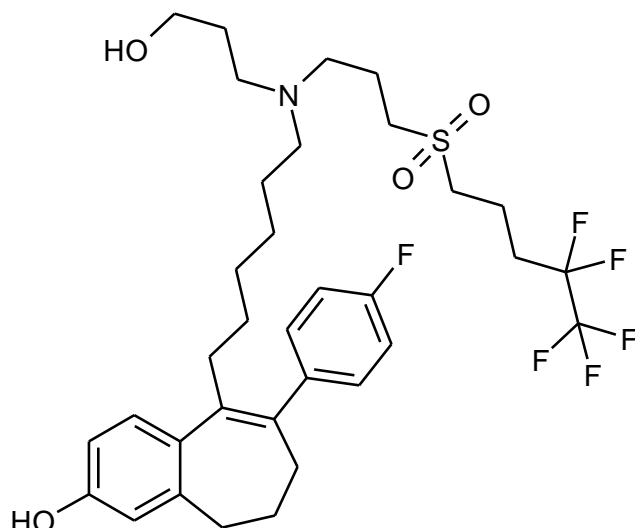


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 122.3 мг (0.37 ммоль) 2-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 78.4 мг (38 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.38 (m, 8H), 2.01-2.41 (m, 12H), 2.52 (мс, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.79 (мс, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.06-3.16 (m, 4H), 3.71 (мс, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H).

Приклад 55

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(3-гідроксипропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

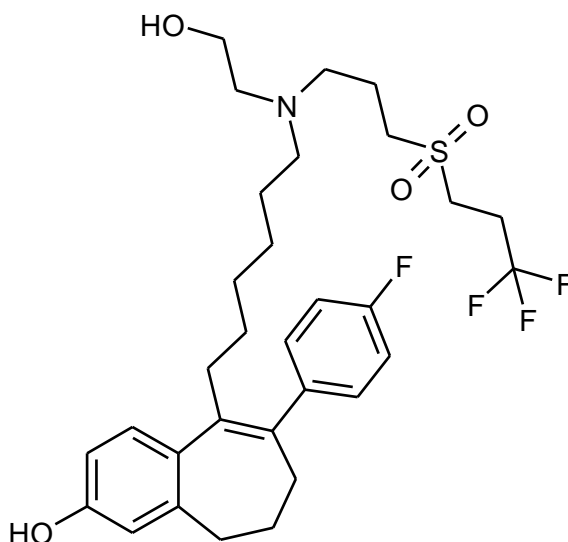


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу  
 5 піддавали реакції з 127.6 мг (0.37 ммоль) 3-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-1-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 85.8 мг (41 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.39 (м, 8Н), 1.77 (мс, 2Н), 2.02-2.41 (м, 12Н), 2.50 (мс, 2Н), 2.60 (мс, 2Н), 2.77-2.90 (м, 4Н), 3.12 (мс, 4Н), 3.74 (т, 2Н), 6.72-6.80 (м, 2Н), 7.03 (мс, 2Н), 7.10-7.22 (м, 3Н).

Приклад 56

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

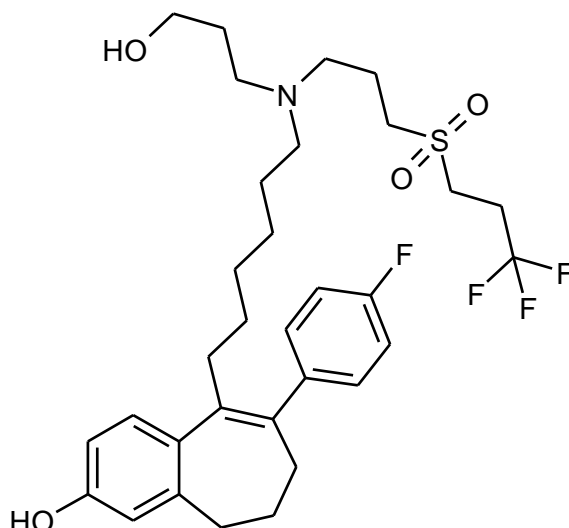


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу  
 15 піддавали реакції з 98.4 мг (0.37 ммоль) 2-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 75.6 мг (40 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.39 (м, 8Н), 2.00-2.23 (м, 6Н), 2.35 (т, 2Н), 2.51-2.77 (м, 6Н), 2.85 (т, 2Н), 2.94 (т, 2Н), 3.13-3.31 (м, 4Н), 3.75 (т, 2Н), 6.72-6.80 (м, 2Н), 7.03 (мс, 2Н), 7.10-7.21 (м, 3Н).

Приклад 57

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(3-гідроксипропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

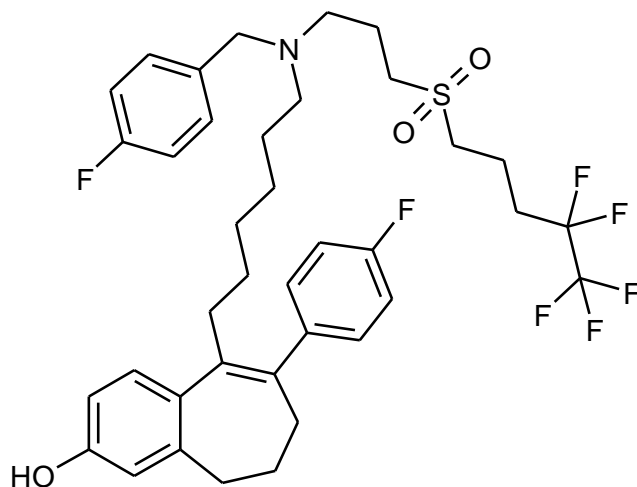


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 103.6 мг (0.37 ммоль) 3-((3-(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл)пропіл)аміно)пропан-1-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 79.7 мг (42 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.38 (м, 8Н), 1.70-1.83 (м, 2Н), 2.02-2.21 (м, 6Н), 2.35 (т, 2Н), 2.47 (мс, 2Н), 2.55-2.90 (м, 8Н), 3.15 (т, 2Н), 3.25 (мс, 2Н), 3.74 (т, 2Н), 6.71-6.81 (м, 2Н), 7.03 (мс, 2Н), 7.11-7.23 (м, 3Н).

Приклад 58

9-{6-[(4-Фторбензил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл)аміно]гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



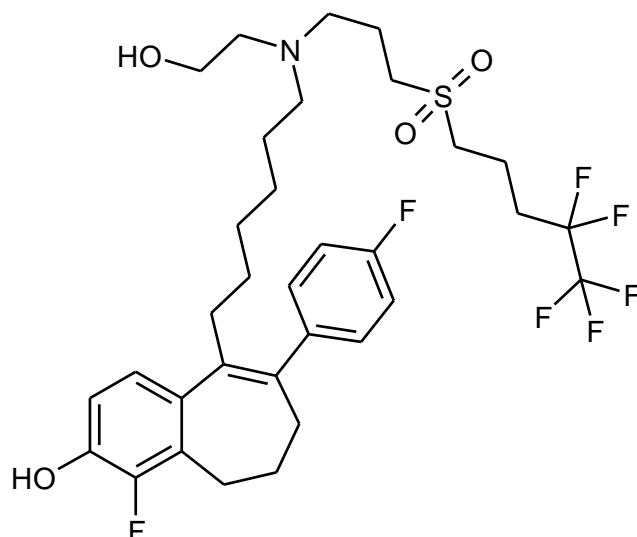
130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 146.3 мг (0.37 ммоль) N-(4-фторбензил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 15.6 мг (7 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.33 (м, 8Н), 1.90 (мс, 2Н), 2.03-2.20 (м, 6Н), 2.21-2.42 (м, 6Н), 2.48 (т, 2Н), 2.57-2.66 (м, 2Н), 2.90-3.00 (м, 4Н), 3.46 (с, 2Н), 6.71-6.79 (м, 2Н), 6.95-7.07 (м, 4Н), 7.14-7.24 (м, 5Н).

Приклад 59

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



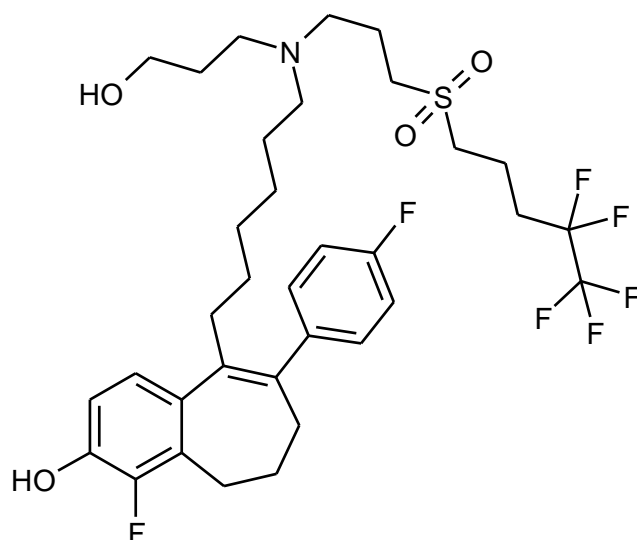


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 117.3 мг (0.36 ммоль) 2-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 48.1 мг (24 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 2.03-2.39 (m, 12H), 2.54 (mc, 2H), 2.67-2.79 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.69 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

Приклад 60

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(3-гідроксипропіл){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

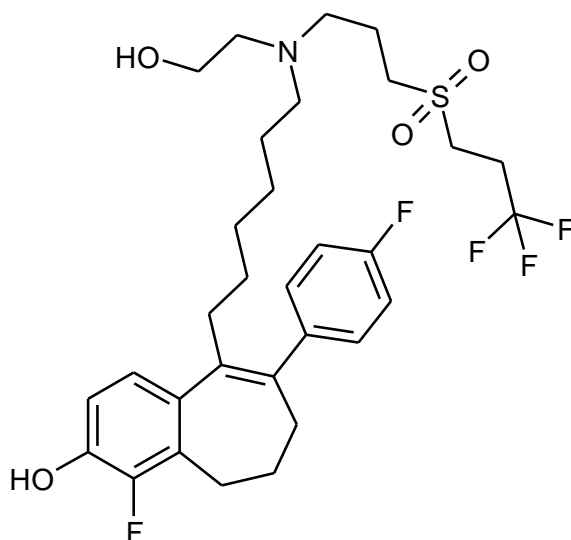


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 122.3 мг (0.36 ммоль) 3-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-1-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 56.6 мг (27 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.32 (m, 2H), 1.75 (mc, 2H), 2.01-2.39 (m, 12H), 2.50 (mc, 2H), 2.66-2.85 (m, 6H), 3.10 (mc, 4H), 3.75 (t, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.18 (m, 2H).

Приклад 61

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

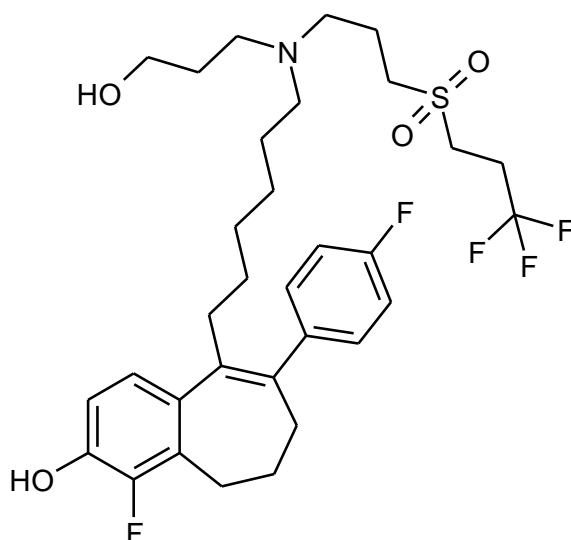


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.3 мг (0.36 ммоль) 2-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 22.7 мг (12 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.34 (мс, 2H), 2.03-2.19 (m, 6H), 2.34 (t, 2H), 2.55 (мс, 2H), 2.60-2.80 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.23 (мс, 2H), 3.69 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.19 (m, 2H).

Приклад 62

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(3-гідроксипропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

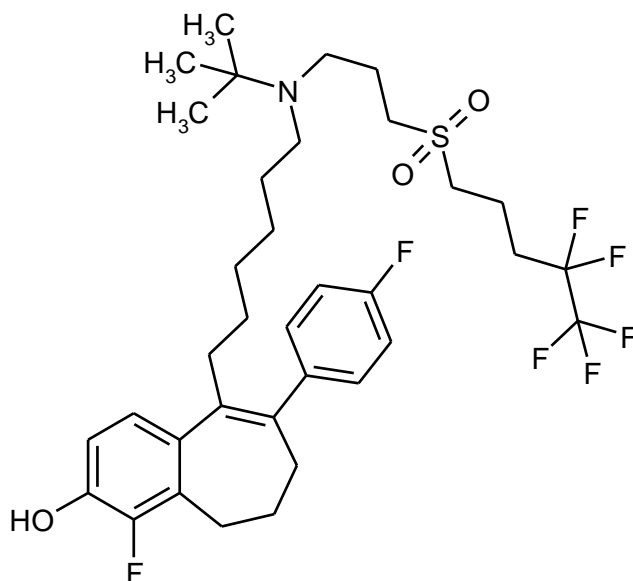


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 99.4 мг (0.36 ммоль) 3-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-1-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 33 мг (17 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.37 (m, 8H), 1.73 (мс, 2H), 2.02-2.17 (m, 6H), 2.34 (t, 2H), 2.44 (мс, 2H), 2.60-2.80 (m, 8H), 3.12 (t, 2H), 3.23 (мс, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Приклад 63

9-[6-(трет-Бутил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

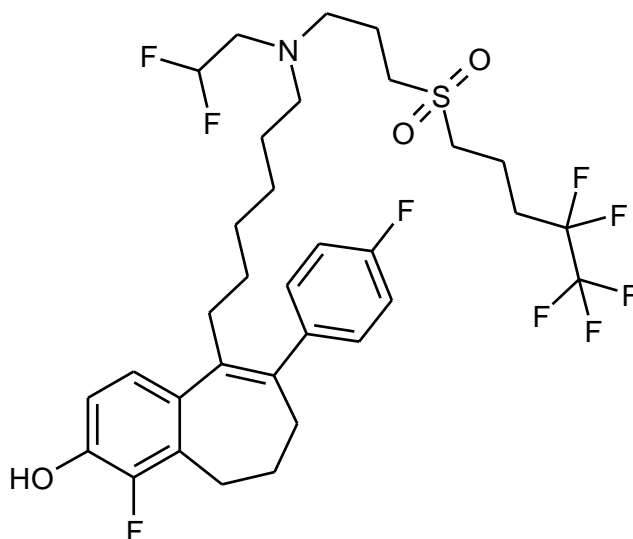


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 121.6 мг (0.36 ммоль) N-трет-бутил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну в 6.7 мл ацетонітрилу відповідно до загального опису 11, за винятком того, що суміш не перемішували при 85 °С, а оброблювали при 180 °С протягом 15 хвилин при потужності 250 ват в мікрохвильовій печі. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 50 мг (24 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.23 (m, 15H), 1.35 (m, 2H), 1.99-2.38 (m, 12H), 2.47 (mc, 2H), 2.69-2.79 (m, 4H), 3.09 (mc, 4H), 6.90 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

#### Приклад 64

9-{6-[(2,2-Дифторетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно]гексил}-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

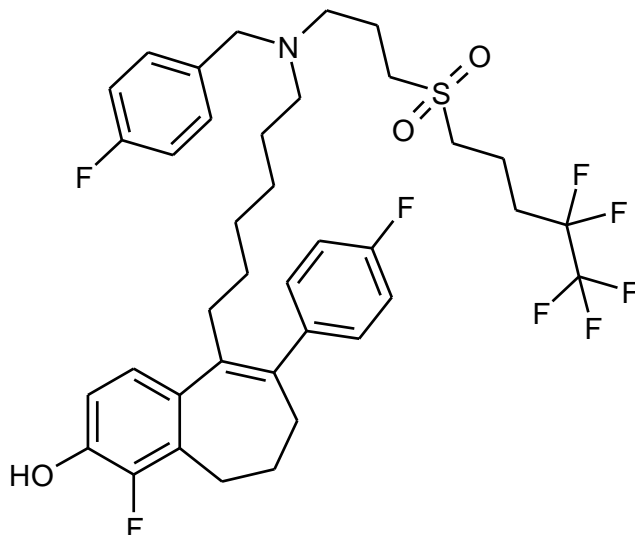


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 95.7 мг (0.28 ммоль) N-(2,2-дифторетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну в 4 мл ацетонітрилу відповідно до загального опису 11 за винятком того, що суміш не перемішували при 85 °С, а оброблювали при 200 °С протягом 15 хвилин при потужності 250 ват в мікрохвильовій печі. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 25.4 мг (16 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.31 (m, 8H), 1.91 (мс, 2H), 2.04-2.44 (m, 12H), 2.62 (мс, 2H), 2.66-2.81 (m, 4H), 3.00-3.09 (m, 4H), 5.70 (tt, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H).

Приклад 65

- 5 4-Фтор-9-{6-[(4-фторбензил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно]гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

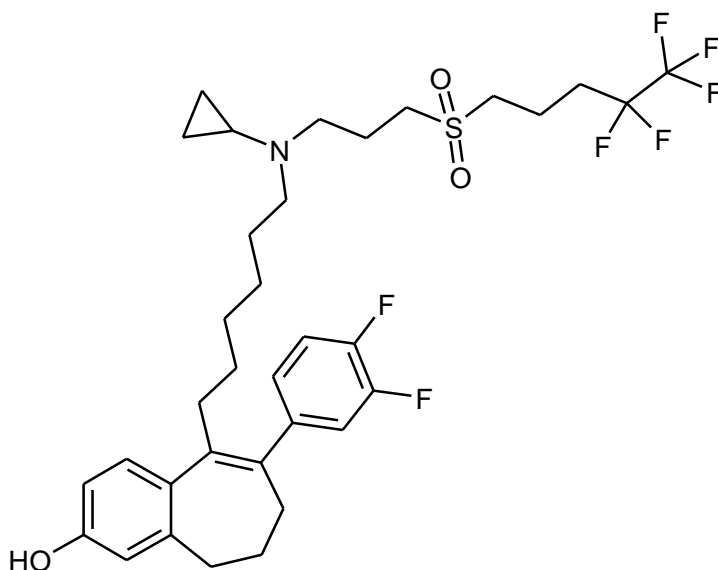


- 10 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 107.9 мг (0.28 ммоль) N-(4-фторбензил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну в 4 мл ацетонітрилу відповідно до загального опису 11 за винятком того, що суміш не перемішували при 85 °C, а оброблювали при 200 °C протягом 15 хвилин при потужності 250 ват в мікрохвильовій печі. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 34.2 мг (20 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.23 (m, 6H), 1.31 (m, 2H), 1.94 (мс, 2H), 2.03-2.38 (m, 12H), 2.52 (t, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.95-7.08 (m, 5H), 7.14-7.25 (m, 4H).

Приклад 66

- 20 9-[6-(Циклопропіл{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]аміно)гексил]-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



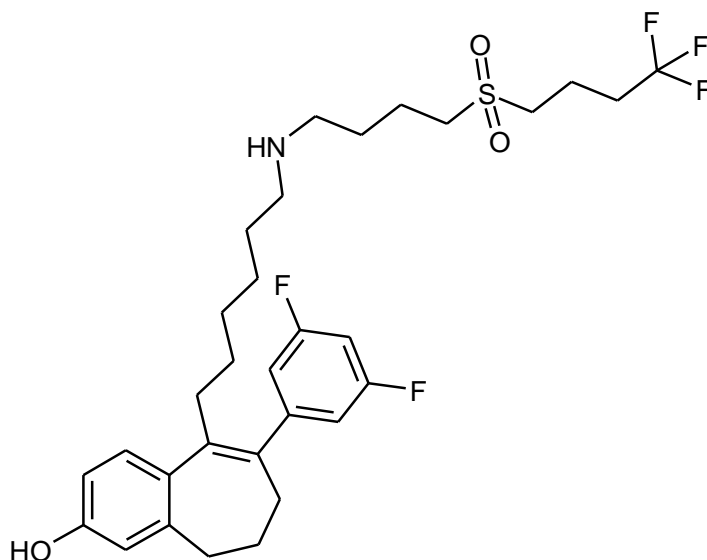
- 25 130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 115.9 мг (0.36 ммоль) N-{3-[(4,4,5,5,5-

пентафторпентил)сульфоніл]пропіл]циклопропанаміну відповідно до загального опису 11 протягом 40 годин. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиною кислотою-ацетонітрил 90:10, 0-1 хвилини; 90:10 - > 1:99, 1-7.5 хвилини; 1:99, 7.5-10 хвилини). Виділяли 57.1 мг (27 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.34-0.52 (m, 4H), 1.00-1.24 (m, 6H), 1.30 (m, 2H), 1.71 (mc, 1H), 1.95-2.39 (m, 12H), 2.43 (mc, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.95-3.09 (m, 4H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.94 (ddd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

Приклад 67

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

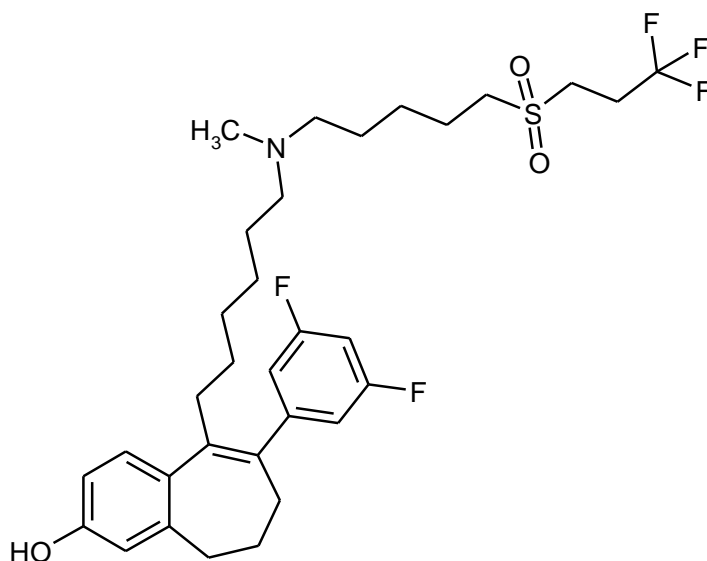


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 103.4 мг (0.42 ммоль) 4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 48.4 мг (27 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.23 (m, 6H), 1.37 (mc, 2H), 1.82 (mc, 2H), 1.92 (mc, 2H), 2.03-2.18 (m, 6H), 2.25-2.40 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.06 (q, 4H), 6.66-6.78 (m, 5H), 7.11 (d, 1H).

Приклад 68

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

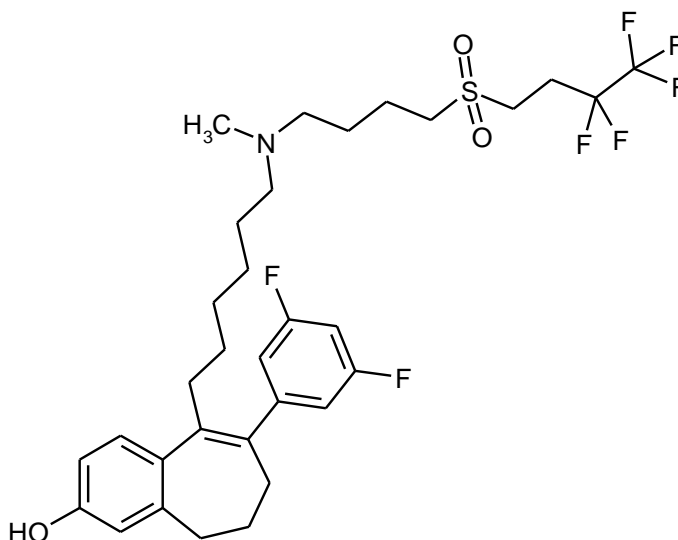


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 96.7 мг (53 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.37 (мс, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.65 (мс, 2H), 1.91 (мс, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (мс, 2H), 2.55-2.75 (m, 6H), 3.06 (мс, 2H), 3.20 (мс, 2H), 6.66-6.79 (m, 5H), 7.12 (d, 1H).

Приклад 69

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

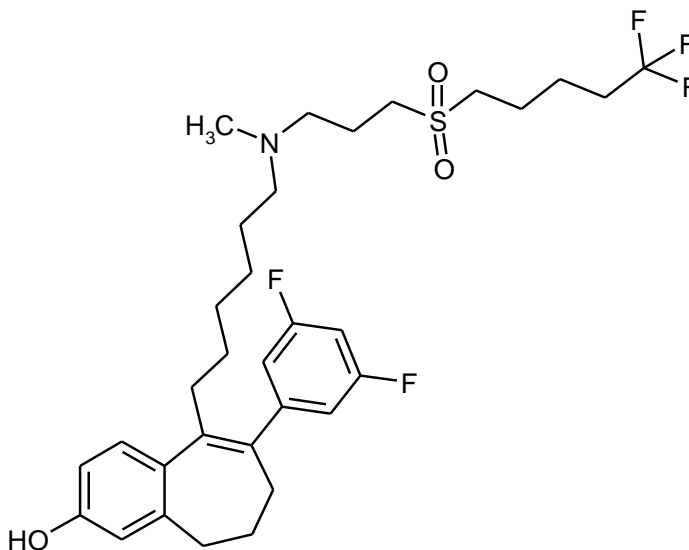


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 106.5 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 101.5 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.24 (m, 6H), 1.37 (мс, 2H), 1.79 (мс, 2H), 1.93 (мс, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (мс, 2H), 2.55-2.70 (m, 6H), 3.12 (мс, 2H), 3.23 (мс, 2H), 6.67-6.78 (m, 5H), 7.12 (d, 1H).

Приклад 70

8-(3,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

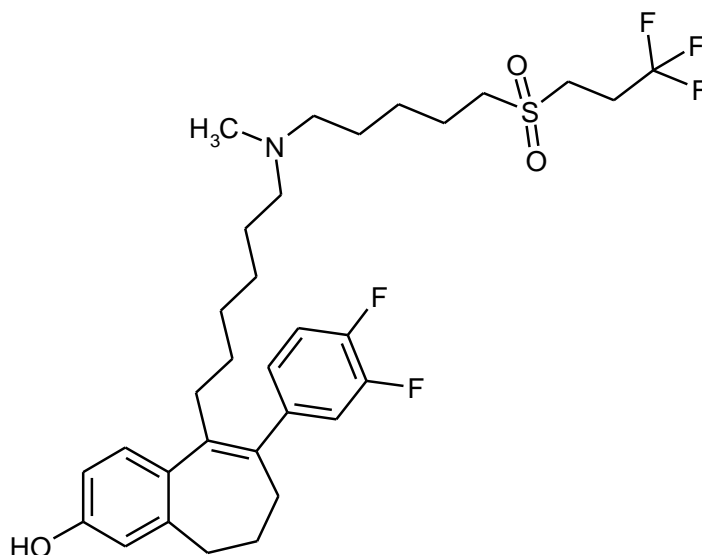


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 80 мг (44 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.16 (m, 4H), 1.21 (quin, 2H), 1.31 (мс, 2H), 1.75 (мс, 2H), 1.95 (мс, 2H), 2.05-2.22 (m, 8H), 2.32-2.40 (m, 7H), 2.61 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.02 (мс, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.68-6.79 (m, 5H), 7.15 (d, 1H).

Приклад 71

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

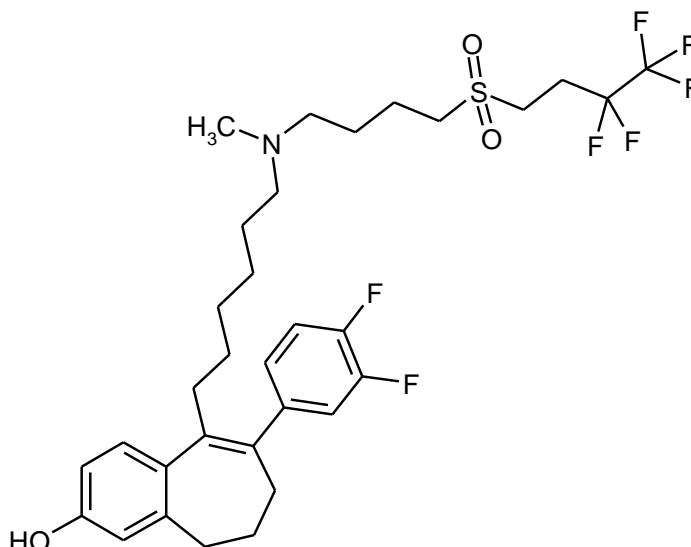


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 99.7 мг (54 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.24 (m, 6H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.91 (мс, 2H), 2.02-2.15 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.38-2.48 (m, 5H), 2.54-2.64 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.20 (мс, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (мс, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

Приклад 72

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

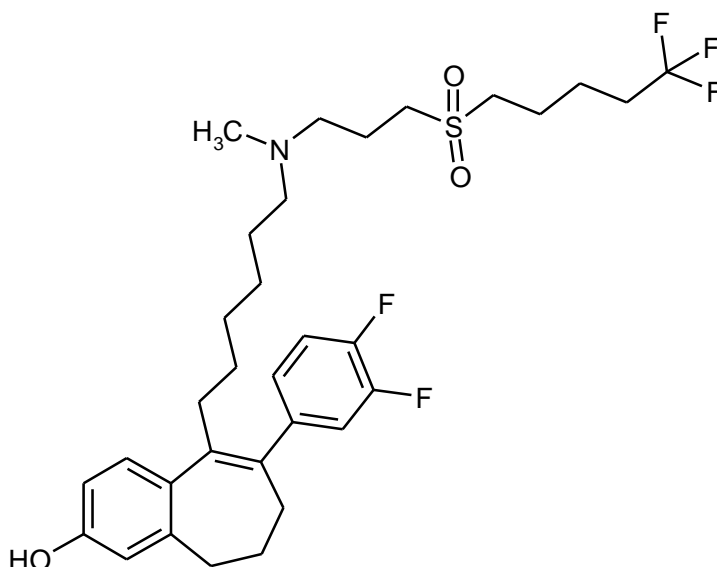


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 106.5 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 100.7 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.27-1.38 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.92 (мс, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.30-2.44 (m, 7H), 2.51-2.71 (m, 6H), 3.12 (t, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 1H), 7.04 (мс, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H).

Приклад 73

8-(3,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

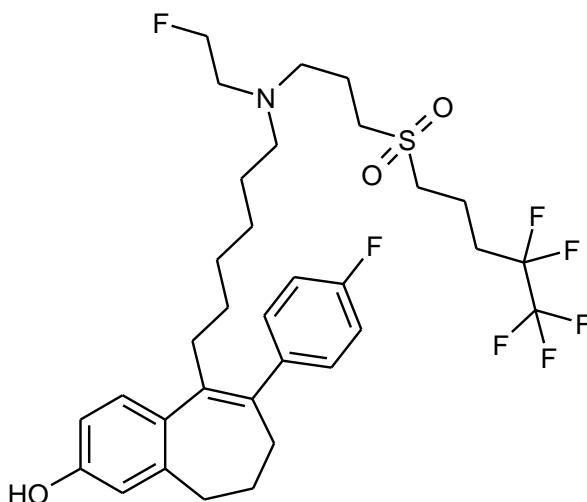


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(3,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 79 мг (43 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.94 (мс, 2H), 2.02-2.24 (m, 8H), 2.36 (t, 2H), 2.39-2.48 (m, 5H), 2.60 (мс, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.03 (мс, 2H), 3.10 (t, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H).

Приклад 74

9-{6-[(2-Фторетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



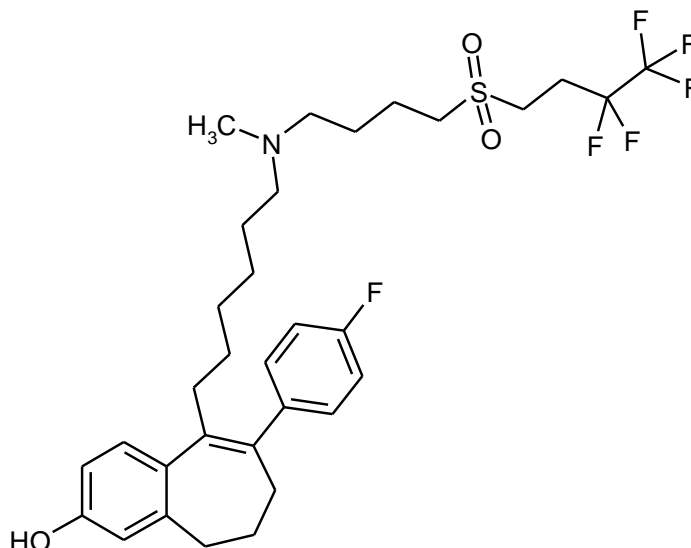


100 мг (0.24 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.7 мг (0.29 ммоль) N-(2-фторетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11, але реагенти перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником в 10 мл ацетонітрилу протягом 72 годин. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 16.1 мг (10 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.93-2.47 (m, 14H), 2.57-2.79 (m, 5H), 2.84 (мс, 1H), 3.03-3.15 (m, 4H), 4.52 (мс, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.04 (мс, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H).

Приклад 75

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

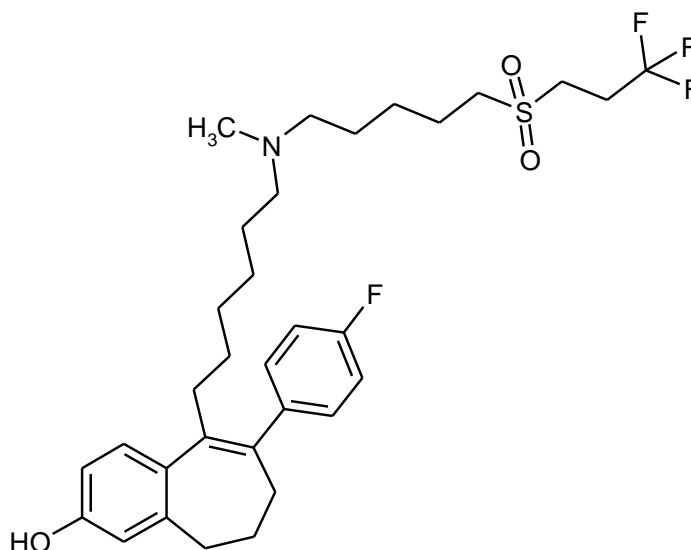


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 111.1 мг (0.37 ммоль) N-метил-4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 106.2 мг (54 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.39 (m, 2H), 1.76 (мс, 2H), 1.92 (мс, 2H), 2.03-2.17 (m, 4H), 2.30-2.45 (m, 7H), 2.53-2.73 (m, 6H), 3.11 (мс, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H).

Приклад 76

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

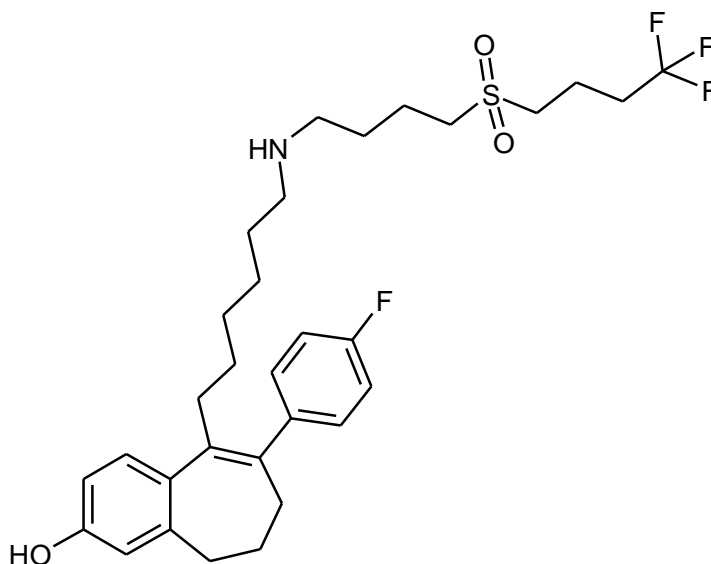


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 97.7 мг (0.37 ммоль) N-метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 92.6 мг (50 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.52 (mc, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.40-2.51 (m, 5H), 2.55-2.78 (m, 6H), 3.07 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H).

Приклад 77

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

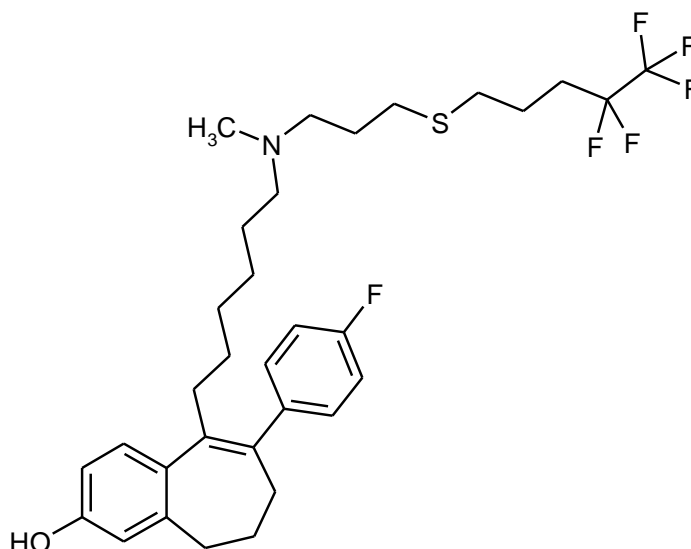


1500 мг (3.59 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції при 80 °С з 1066.5 мг (4.31 ммоль) 4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5, 90:10 і 85:15). Виділяли 1100 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.24 (m, 6H), 1.32 (mc, 2H), 1.63 (mc, 2H), 1.89 (mc, 2H), 2.02-2.20 (m, 6H), 2.24-2.41 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.61 (t, 4H), 2.97-3.08 (m, 4H), 6.67-6.73 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Приклад 78

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфаніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

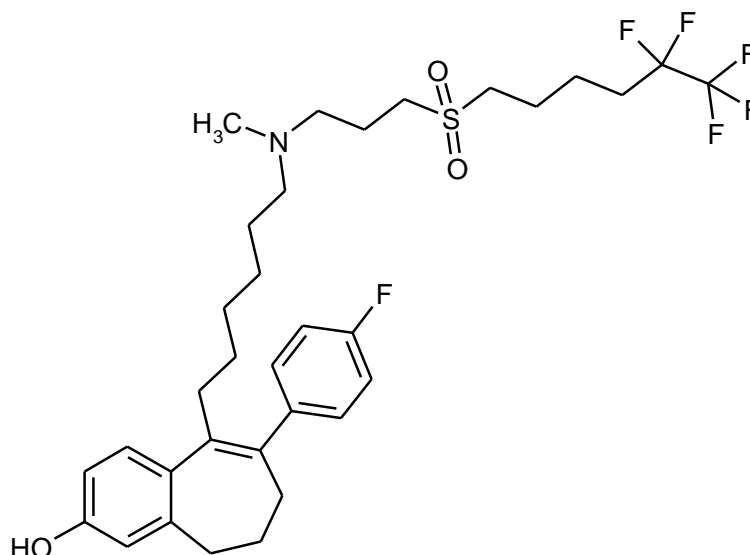


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 99.2 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфаніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 76 мг (41 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.26 (m, 6H), 1.37 (мс, 2H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.02-2.26 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.43-2.65 (m, 11H), 2.78 (мс, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H).

Приклад 79

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,6,6,6-пентафторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

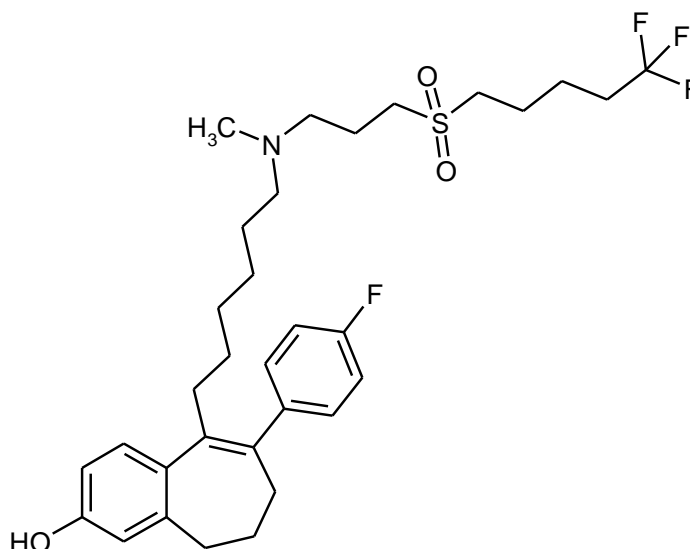


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 116.4 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-[(5,5,6,6,6-пентафторгексил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 86 мг (43 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.30 (мс, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.96 (мс, 2H), 2.02-2.18 (m, 8H), 2.31-2.40 (m, 7H), 2.62 (мс, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.04 (мс, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.73-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

Приклад 80

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

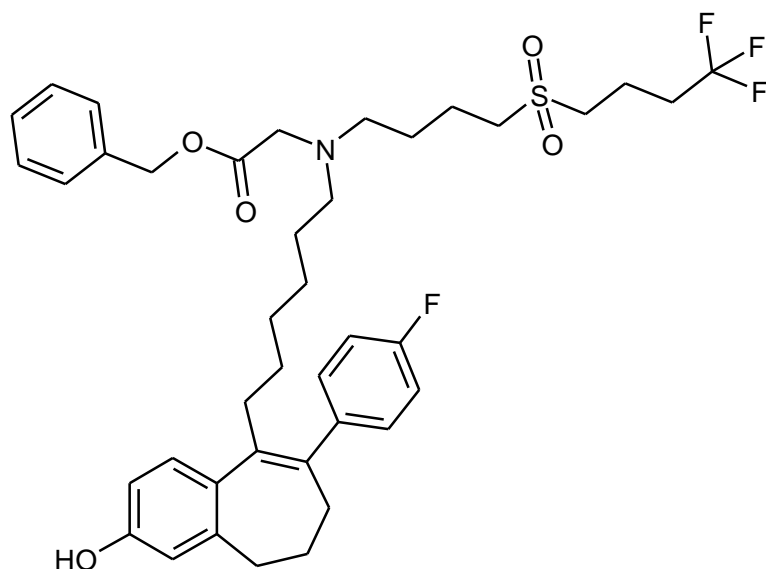


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 97.7 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 102 мг (55 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.27 (m, 6H), 1.40 (мс, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.03-2.30 (m, 8H), 2.36 (t, 2H), 2.47 (мс, 5H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.07 (мс, 2H), 3.17 (t, 2H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H).

Приклад 81

Бензил-N-{6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцинат

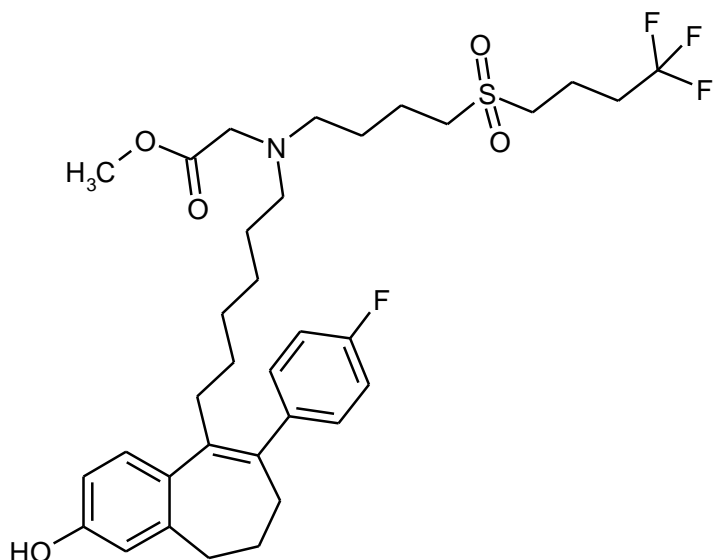


96 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції протягом 30 годин при 80 °С з 100 мг (0.25 ммоль) бензил-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцинату відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 100×30 мм, 54 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиною кислотою-ацетонітрил 70:30 -> 30:70, 0-12 хвилини). Об'єднані фракції нейтралізували аміаком і концентрували шляхом упарювання. Залишок вносили в дихлорметан, два рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт сушили при 50 °С в сушильній шафі. Виділяли 15 мг (8 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.31 (m, 8H), 1.53 (quin, 2H), 1.84 (мс, 2H), 2.02-2.19 (m, 6H), 2.22-2.43 (m, 6H), 2.51 (t, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.03 (мс, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 5H).

Приклад 82

Метил-N-{6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцинат



130 мг (0.22 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-((4-(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл)бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу

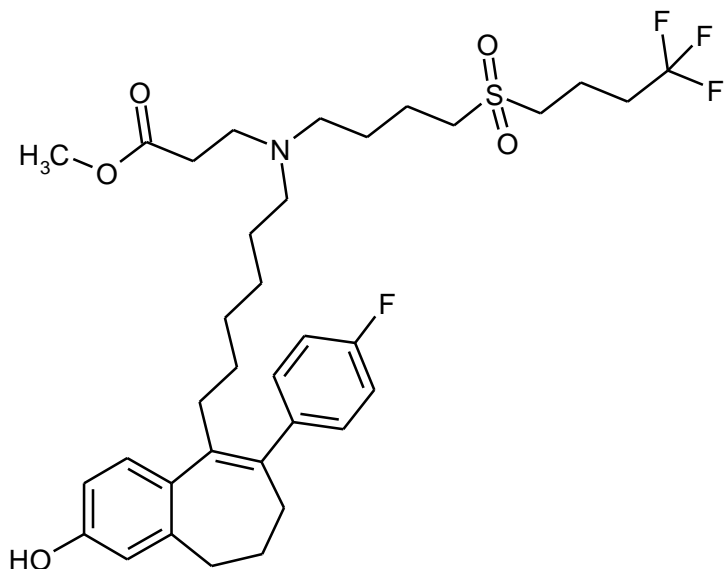
5 перемішували при кімнатній температурі з 37.5 мг (0.25 ммоль) метилбромацетату і 92.3 мг (0.67 ммоль) карбонату калію в 2.5 мл ДМФА протягом 24 годин. Суміш упарювали досуха, і після додавання води суміш три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5).

10 Виділяли 105 мг (64 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.32 (m, 8H), 1.57 (mc, 2H), 1.87 (mc, 2H), 2.00-2.21 (m, 6H), 2.24-2.45 (m, 6H), 2.53 (mc, 2H), 2.62 (mc, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

Приклад 83

15 Метил-N-{6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}-бета-аланінат



20 130 мг (0.22 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-((4-(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл)бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу

перемішували при кімнатній температурі з 40.9 мг (0.25 ммоль) метилового складного ефіру 3-бромпропіонової кислоти і 92.3 мг (0.67 ммоль) карбонату калію в 2.5 мл ДМФА протягом 24 годин. Суміш упарювали досуха, і після додавання води суміш три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази три рази промивали водою, сушили над сульфатом

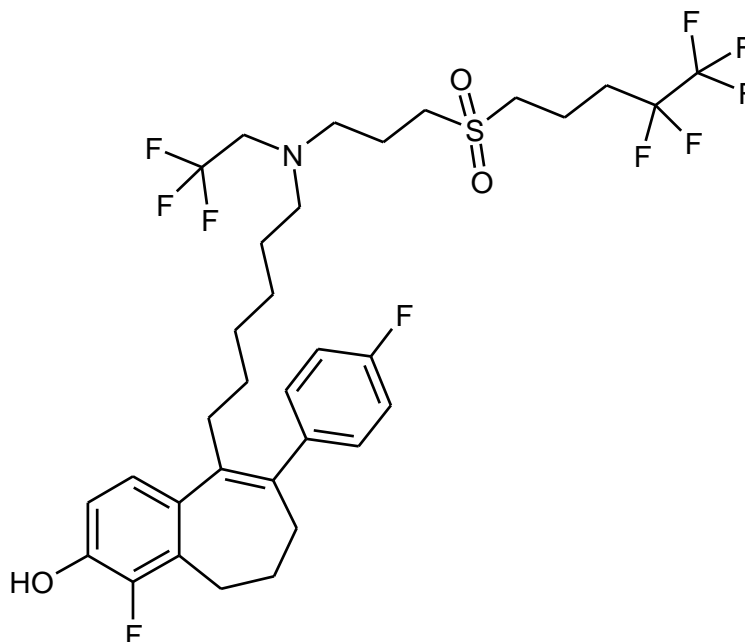
25

магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 98:2 і 95:5). Виділяли 112 мг (75 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.29 (m, 8H), 1.52 (quin, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.03-2.43 (m, 16H), 2.62 (мс, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H).

Приклад 84

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}(2,2,2-трифторетил)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

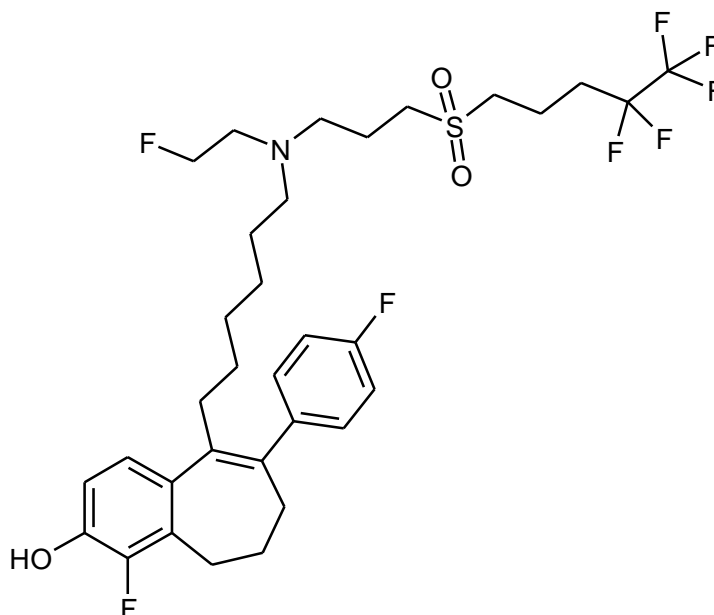


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції в 6.7 мл ацетонітрилу з 100.7 мг (0.28 ммоль) 3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]-N-(2,2,2-трифторетил)пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11, і опромінювали в мікрохвильовій печі потужністю 250 Вт при 200 °C протягом 15 хвилин. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (ВЕРХ-метод 1 і XBridge C18, 5 мк, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиною кислотою-ацетонітрил 90:10, 0-1 хвилинка; 90:10 -> 0:100, 1-7.5 хвилинка; 0:100, 7.5-10 хвилинка). Виділяли 14.4 мг (8 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.02-2.39 (m, 10H), 2.46 (мс, 2H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.88-3.13 (m, 6H), 6.82-7.11 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 2H).

Приклад 85

4-Фтор-9-{6-[(2-фторетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

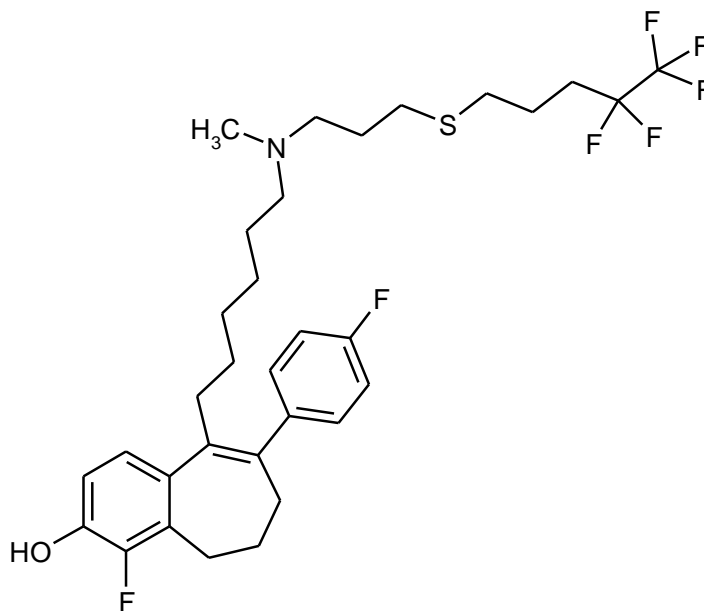


100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником з 90.8 мг (0.28 ммоль) N-(2-фторетил)-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11 в 10 мл ацетонітрилу протягом 72 годин. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 12.8 мг (7 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>3</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.34 (мс, 2H), 2.00-2.39 (m, 12H), 2.53 (мс, 2H), 2.67-2.88 (m, 5H), 2.94 (мс, 1H), 3.04-3.17 (m, 4H), 4.58 (dt, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.05 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H).

Приклад 86

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфаніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

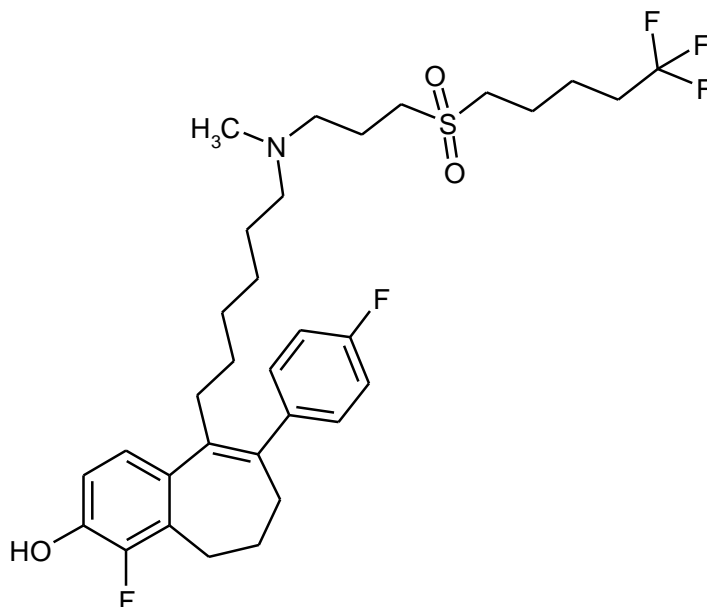


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 95.1 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфаніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 62 мг (34 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.24 (m, 6H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 4H), 2.03-2.26 (m, 6H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 6H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H).

Приклад 87

- 5 4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



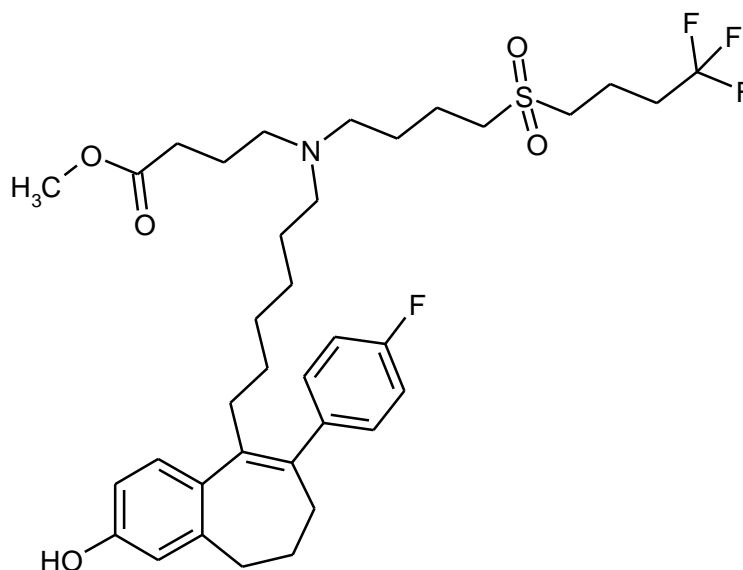
- 10 130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 67 мг (36 % від теор.) продукту.

- 15 <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.14 (m, 4H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.75 (quin, 2H), 1.95 (mc, 2H), 2.05-2.20 (m, 8H), 2.32-2.37 (m, 5H), 2.40 (mc, 2H), 2.66-2.76 (m, 4H), 3.01 (mc, 2H), 3.08 (mc, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (mc, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H).

Приклад 88

Метил-4-({6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)бутаноат

20



130 мг (0.22 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу

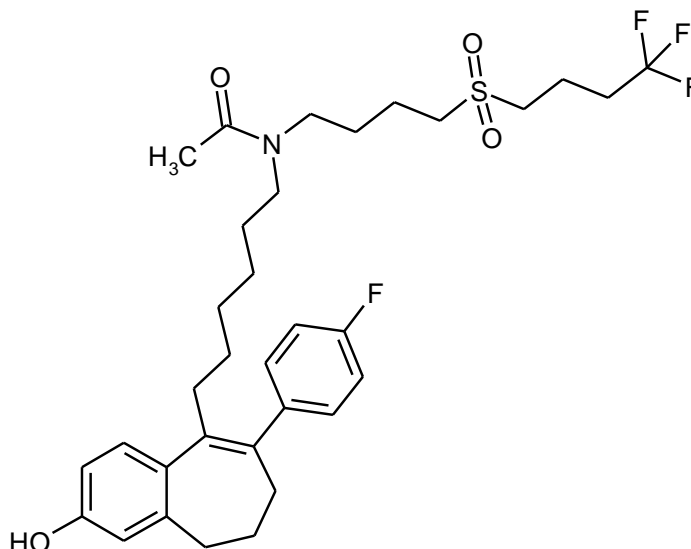


перемішували при кімнатній температурі з 44.3 мг (0.24 ммоль) метилового складного ефіру 4-броммасляної кислоти і 92.3 мг (0.67 ммоль) карбонату калію в 2.5 мл ДМФА протягом 72 годин. Суміш упарювали досуха, і після додавання води суміш три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник :

дихлорметан, дихлорметан-метанол 98:2 і 95:5). Виділяли 105 мг (69 % від теор.) продукту.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.28 (m, 8H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.71 (mc, 2H), 1.84 (mc, 2H), 2.00-2.45 (m, 18H), 2.62 (mc, 2H), 2.95-3.09 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H).

Приклад 89

N-{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}ацетамід

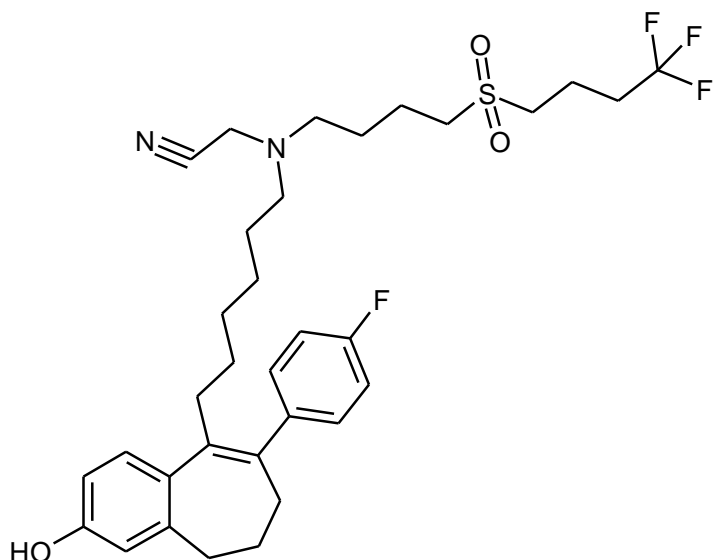


130 мг (0.22 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу перемішували при кімнатній температурі з 46.4 мг (0.26 ммоль) 4-нітрофеніловим складним ефіром оцтової кислоти в 2.6 мл ДМФА протягом 24 годин. Суміш упарювали досуха, вносили в етилацетат, один раз промивали насиченим розчином карбонату натрію і три рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 75.1 мг (54 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.26 (m, 6H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.80 (mc, 2H), 1.97-2.21 (m, 9H), 2.24-2.41 (m, 4H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.97-3.31 (m, 8H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Приклад 90

{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміноацетонітрил

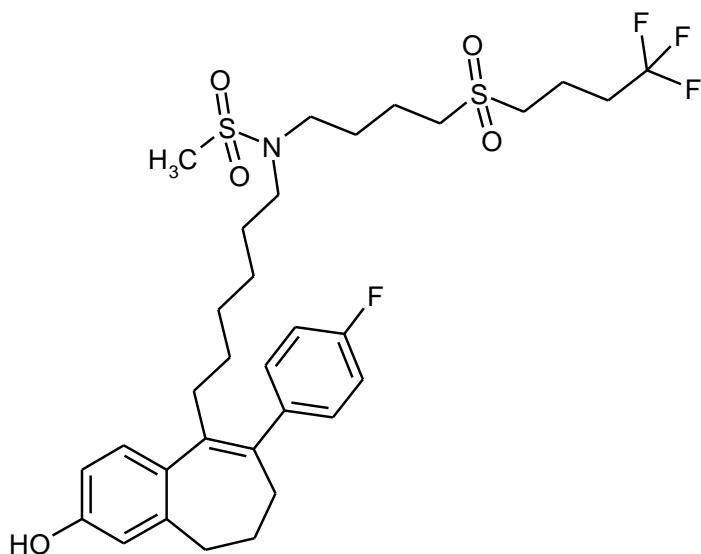


100 мг (0.17 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-((4-(4,4,4-  
 5 трифторбутил)сульфоніл)бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу, 71 мг  
 (0.51 ммоль) карбонату натрію і 22.6 мг (0.19 ммоль) бромацетонітрилу в 2 мл ДМФА  
 перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували шляхом  
 упарювання, і після додавання води суміш збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані  
 органічні фази три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували  
 10 шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Фракцію, яка містить  
 продукт, розчиняли в дихлорметані, промивали 5 % розчином гідрокарбонату натрію і водою,  
 сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали на  
 силікагелі 60 (Biotage, Isolera; розчинник : дихлорметан, градієнт дихлорметан-метанол 100:0 ->  
 80:20). Одержували 42.5 мг (40 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.30 (m, 8H), 1.59 (mc, 2H), 1.87 (mc, 2H), 2.04-  
 15 2.20 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.97-3.07 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 5.18 (s,  
 1H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H).

Приклад 91

N-{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-  
 20 трифторбутил)сульфоніл]бутил}метансульфонамід



30.6 мг (0.27 ммоль) хлорангідриду метансульфонової кислоти в 1 мл дихлорметану  
 25 добавляли по краплях до 130 мг (0.22 ммоль) 6-(4-фторфеніл)-5-{6-[4-(4,4,4-трифторбутан-1-  
 сульфоніл)-бутиламіно]-гексил}-8,9-дигідро-7Н-бензоциклогептен-2-олу і 27 мг (0.27 ммоль)  
 триетиламіну в 1.5 мл дихлорметану. Суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній

температурі. Додавали 27 мг (0.27 ммоль) триетиламіну і 30 мг (0.26 ммоль) метансульфонілхлориду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном, один раз промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання.

5 Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 98:2). Виділяли 120 мг (73 % від теор.) проміжної сполуки.

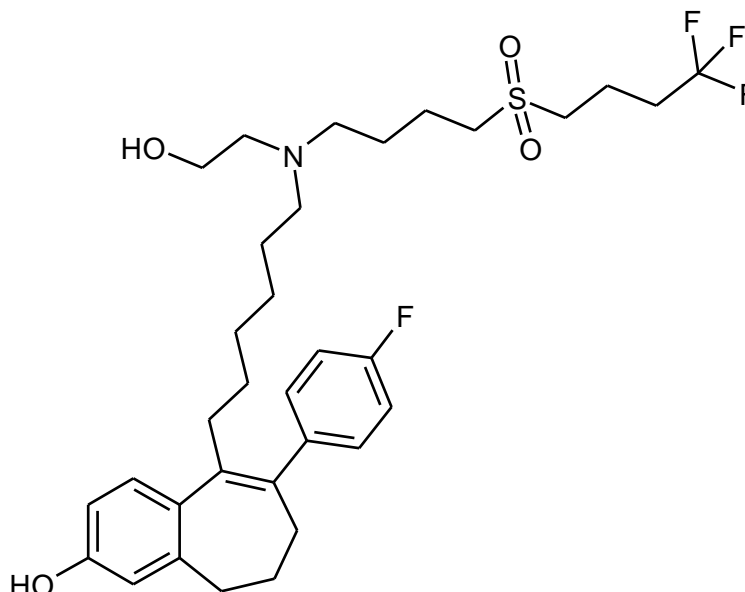
92.5 мг (0.13 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(метилсульфоніл){4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ілметансульфонату і 20 мг (0.50 ммоль) гідроксиду натрію в 2.5 мл метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали 0.5 мл 2М NaOH і суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі і протягом 8 годин при 50 °С. Леткі компоненти вилучали, залишок вносили в воду, нейтралізували лимонною кислотою і збовтували три рази з дихлорметаном. Об'єднані органічні фази два рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу

15 1. Виділяли 42.8 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.07-1.24 (m, 6H), 1.39 (mc, 2H), 1.69 (mc, 2H), 1.88 (mc, 2H), 2.04-2.20 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 6H), 3.11 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H).

Приклад 92

20 8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

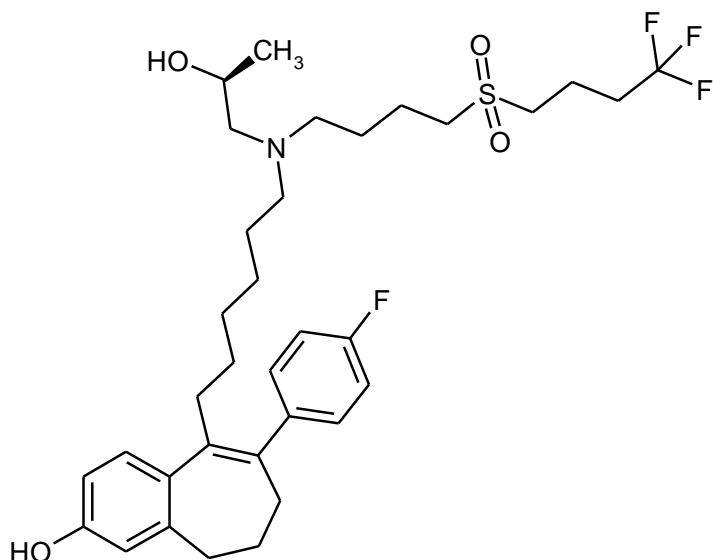


25 130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції при 80 °С з 108.9 мг (0.37 ммоль) 2-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 36 мг (18 % від теор.) продукту.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.37 (m, 8H), 1.78 (mc, 2H), 1.91 (mc, 2H), 2.04-2.21 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 4H), 2.54 (mc, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.67 (mc, 2H), 2.73 (mc, 2H), 2.81 (mc, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.74 (mc, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H).

Приклад 93

35 8-(4-Фторфеніл)-9-[6-[(2S)-2-гідроксипропіл]{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

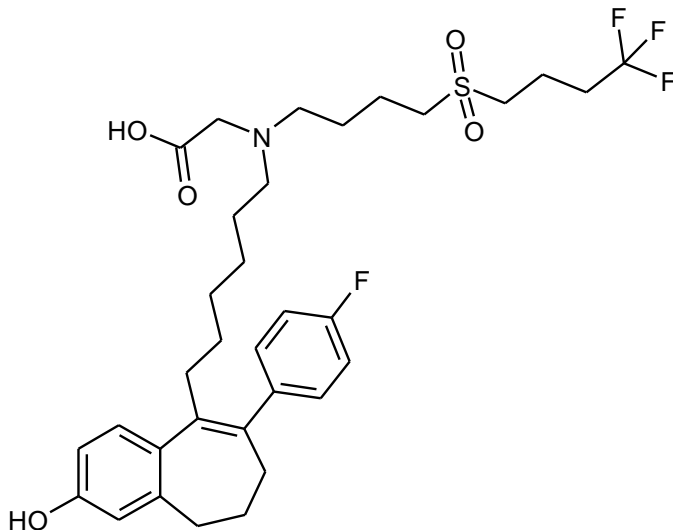


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції при 80 °C з 114.1 мг (0.37 ммоль) (2S)-1-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 31.6 мг (16 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.40 (m, 11H), 1.65-1.96 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 6H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.45-2.79 (m, 8H), 2.98-3.11 (m, 4H), 3.95 (mc, 1H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H).

Приклад 94

N-{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцин

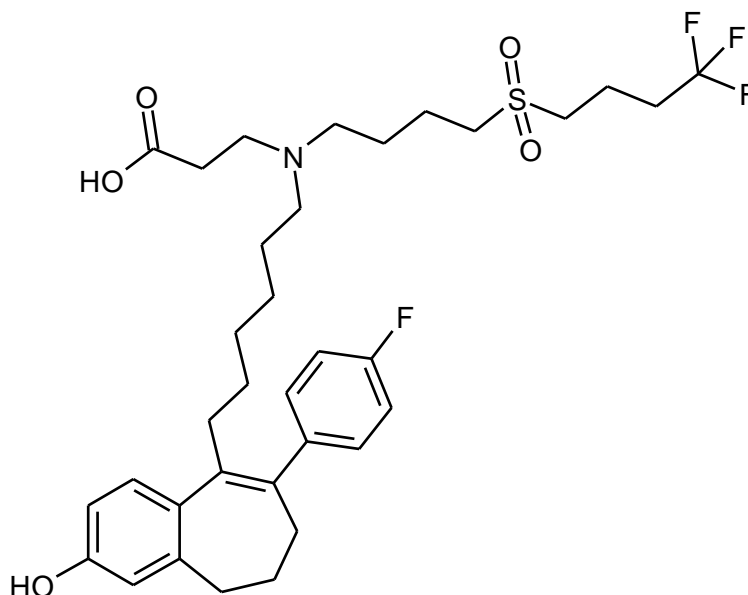


100 мг (0.15 ммоль) метил-N-{6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}гліцинату перемішували протягом ночі при кімнатній температурі з 40 мг (1.00 ммоль) гідроксиду натрію в 4 мл метанолу. Значення pH суміші, перед концентруванням шляхом упарювання, встановлювали на 5-6 за допомогою 10 % водного розчину лимонної кислоти. Залишок вносили в воду і чотири рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 50.7 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.34 (m, 8H), 1.77-2.00 (m, 4H), 2.02-2.19 (m, 6H), 2.26-2.43 (m, 4H), 2.59 (mc, 2H), 2.70 (mc, 2H), 2.88 (mc, 2H), 3.07-3.22 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.03 (tt, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H).

## Приклад 95

N-{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}-бета-аланін



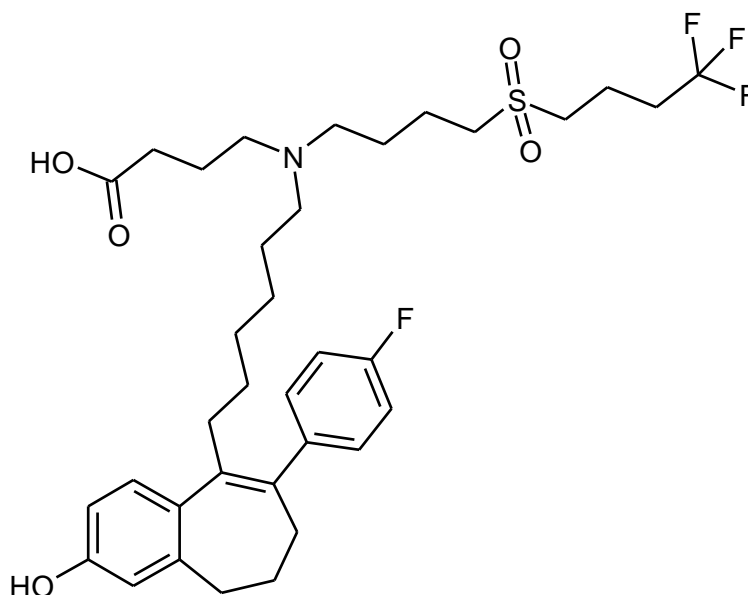
5

100 мг (0.15 ммоль) метил-N-{6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}-N-{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}-бета-аланінату перемішували протягом ночі при кімнатній температурі з 40 мг (1.00 ммоль) гідроксиду натрію в 3 мл метанолу. Значення pH суміші, перед концентруванням шляхом упарювання, встановлювали на 5-6 за допомогою 10 % водного розчину лимонної кислоти. Залишок вносили в воду і чотири рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 54 мг (55 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.72-1.97 (m, 4H), 2.00-2.21 (m, 6H), 2.25-2.41 (m, 4H), 2.49 (mc, 2H), 2.54-2.66 (m, 4H), 2.78 (mc, 2H), 2.92 (mc, 2H), 3.03-3.15 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.03 (mc, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H).

## Приклад 96

4-({6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)бутанова кислота

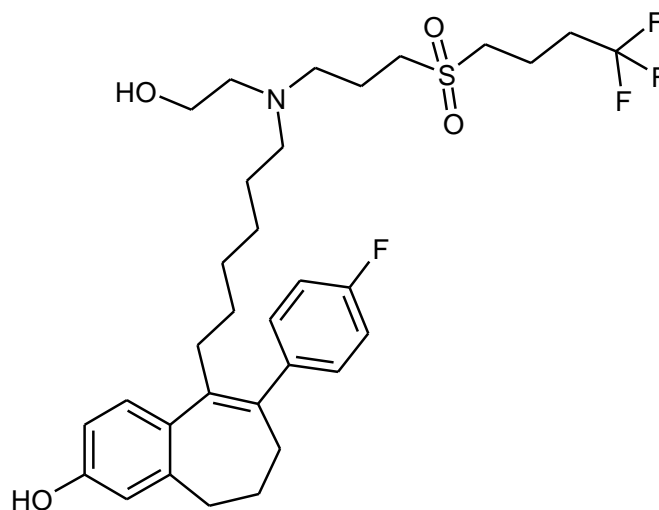


98 мг (0.14 ммоль) метил-4-({6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)бутаноату перемішували протягом ночі при кімнатній температурі з 40 мг (1.00 ммоль) гідроксиду натрію в 4 мл метанолу. Значення рН суміші, перед концентруванням шляхом упарювання, встановлювали на 5-6 за допомогою 10 % водного розчину лимонної кислоти. Залишок вносили в воду і чотири рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 49 мг (51 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>3</sub>): δ = 1.02-1.39 (m, 8H), 1.72-1.96 (m, 6H), 2.01-2.21 (m, 6H), 2.25-2.43 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 6H), 2.69-2.85 (m, 4H), 3.02-3.15 (m, 4H), 6.75-6.83 (m, 2H), 7.03 (mc, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (mc, 2H).

Приклад 97

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

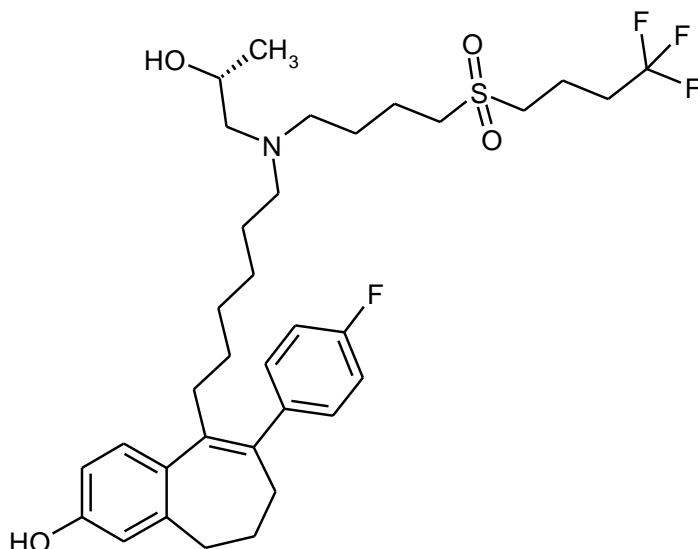


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції при 80 °С з 103.6 мг (0.37 ммоль) 2-({3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 46.3 мг (24 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>3</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 2.03-2.22 (m, 8H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.50 (mc, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 4H), 3.09 (mc, 4H), 3.71 (mc, 2H), 6.71-6.80 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H).

Приклад 98

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-[(2R)-2-гідроксипропіл]{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

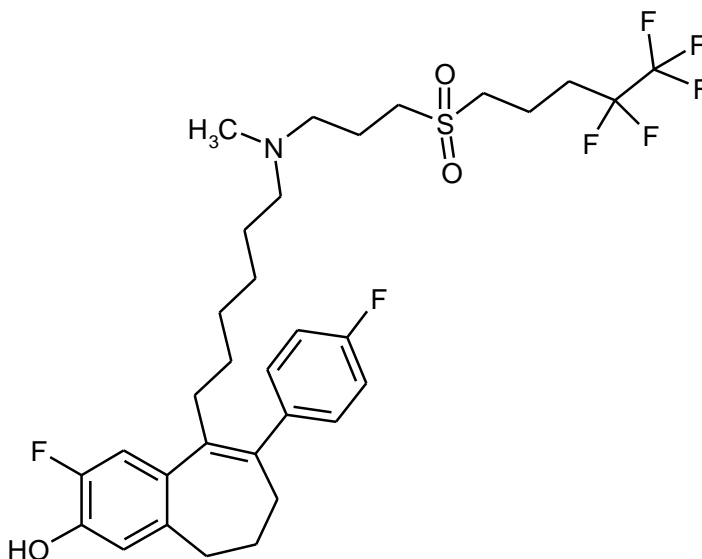


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції при 80 °С з 114.1 мг (0.37 ммоль) (2R)-1-((4-[(4,4,4-  
 5 трифторбутил)сульфоніл]бутил)аміно)пропан-2-олу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 67.2 мг (34 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.38 (m, 11H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2H), 2.02-2.21 (m, 6H), 2.25-2.75 (m, 12H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 1H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

10 Приклад 99

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

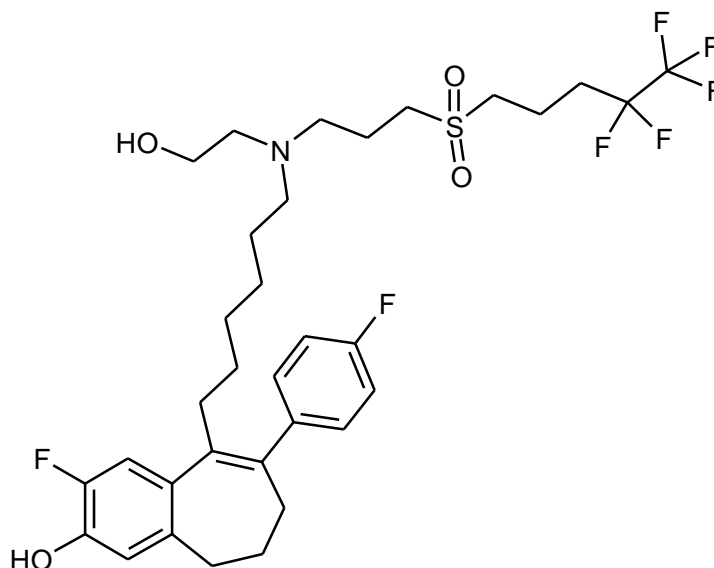


15 130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 124.3 мг (0.42 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 52.0 мг (27 % від теор.) продукту.

20 <sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.25 (m, 6H), 1.33 (мс, 2H), 2.01-2.41 (m, 17H), 2.52-2.68 (m, 4H), 3.04-3.15 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 100

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

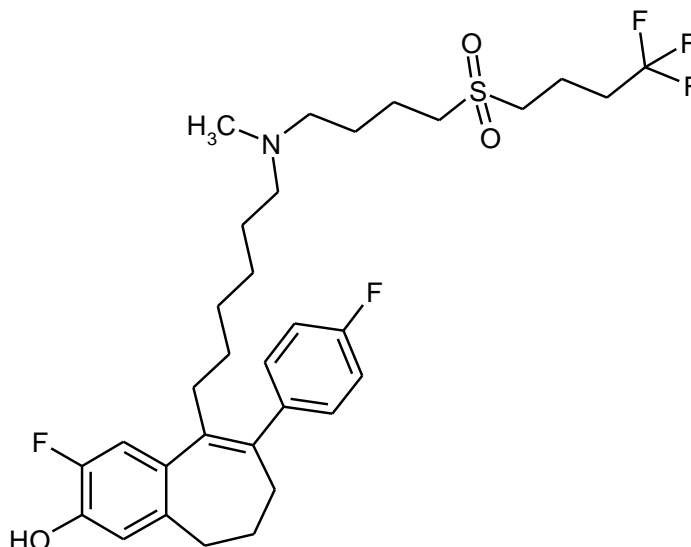


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 136.8 мг (0.42 ммоль) 2-({3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 25.0 мг (12 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.32 (мс, 2H), 2.01-2.38 (m, 12H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.03-3.14 (m, 4H), 3.68 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 101

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



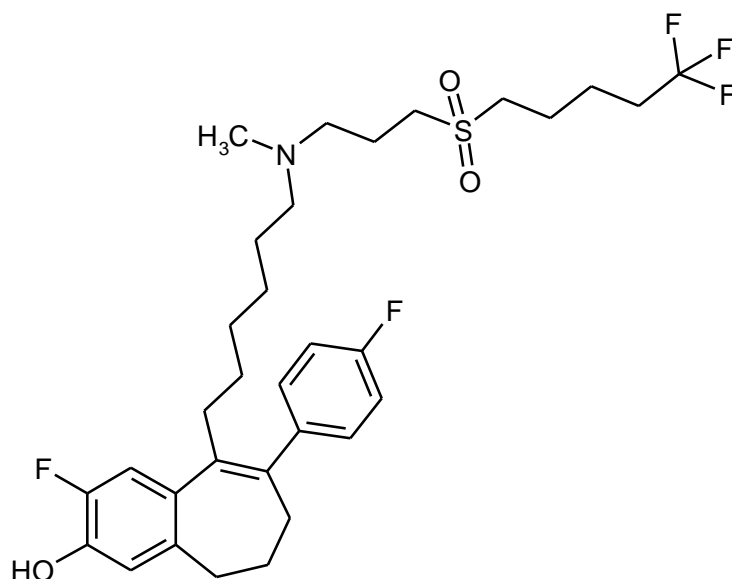
130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 109.2 мг (0.42 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 66.7 мг (36 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.25 (m, 6H), 1.38 (мс, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H), 1.89 (мс, 2H), 2.01-2.20 (m, 6H), 2.23-2.41 (m, 7H), 2.46 (мс, 2H), 2.55 (мс, 2H), 2.62 (мс, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.93-7.08 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 2H).

Приклад 102

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



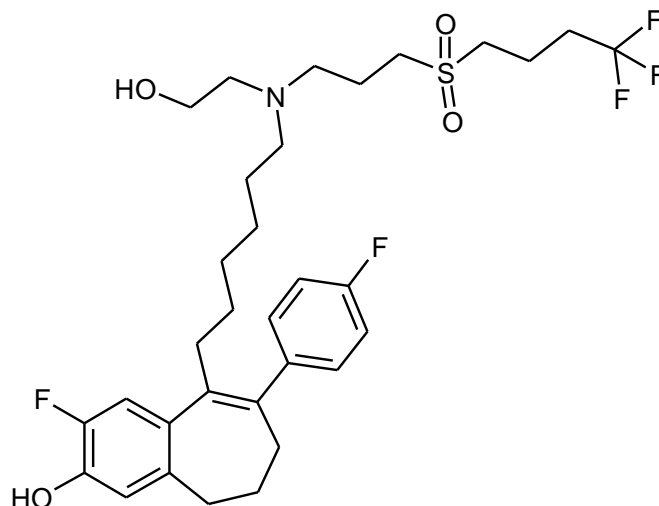


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 109.2 мг (0.42 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 40.0 мг (22 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.93 (мс, 2H), 2.01-2.23 (m, 8H), 2.31 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (мс, 2H), 2.57 (мс, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.01 (мс, 2H), 3.08 (мс, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 2H).

Приклад 103

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

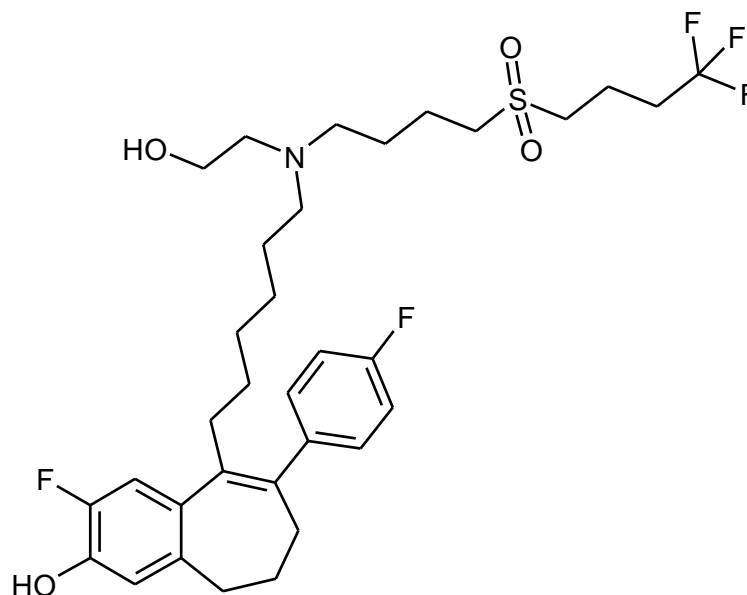


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 115.9 мг (0.42 ммоль) 2-({3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 23.0 мг (12 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.25 (m, 6H), 1.26-1.39 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 8H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.51 (мс, 2H), 2.58 (мс, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.08 (t, 4H), 3.67 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Приклад 104

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил){4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

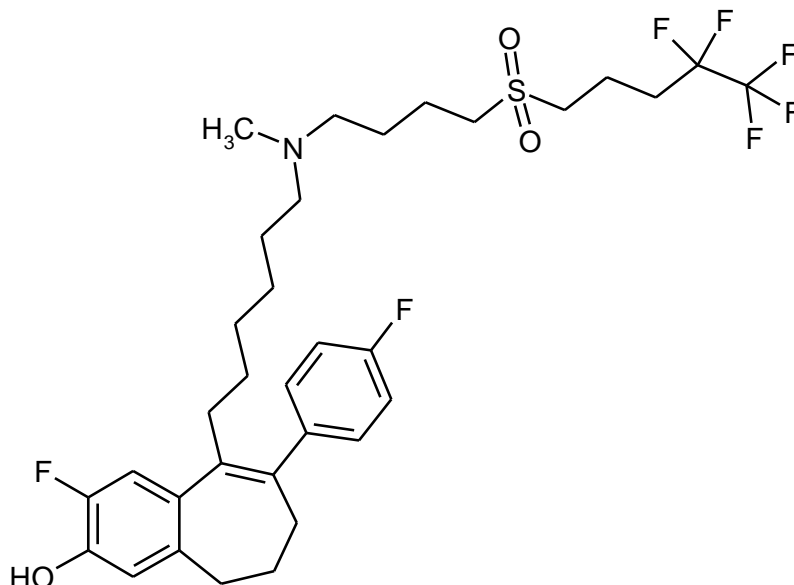


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 121.8 мг (0.42 ммоль) 2-({4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 30.0 мг (16 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.40 (м, 8Н), 1.67-1.80 (м, 2Н), 1.82-1.95 (м, 2Н), 2.03-2.21 (м, 6Н), 2.25-2.42 (м, 4Н), 2.52 (мс, 2Н), 2.58 (мс, 2Н), 2.68 (т, 2Н), 2.75 (т, 2Н), 3.00-3.11 (м, 4Н), 3.68 (т, 2Н), 6.86 (d, 1Н), 6.97-7.09 (м, 3Н), 7.14-7.22 (м, 2Н).

Приклад 105

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

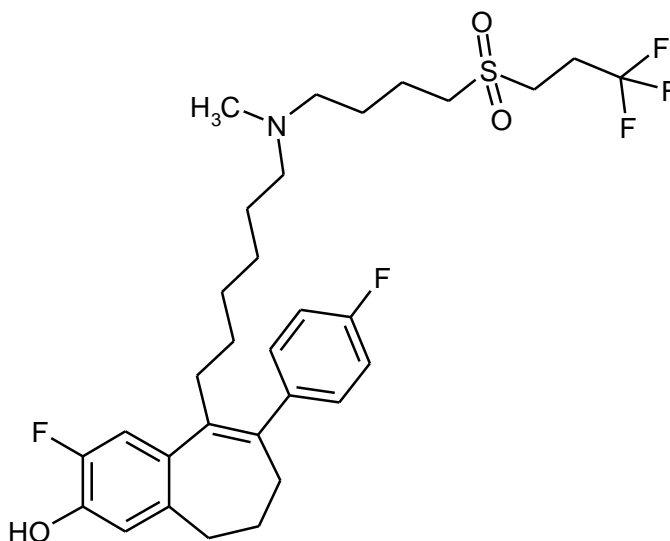


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції протягом 22 годин з 110.0 мг (0.42 ммоль) N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 40.0 мг (20 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.24 (м, 6Н), 1.36 (мс, 2Н), 1.67-1.77 (м, 2Н), 1.89 (мс, 2Н), 2.02-2.44 (м, 15Н), 2.49-2.62 (м, 4Н), 3.01-3.11 (м, 4Н), 6.83 (d, 1Н), 6.98 (d, 1Н), 7.00-7.08 (м, 2Н), 7.15-7.21 (м, 2Н).

## Приклад 106

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



5

130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції протягом 22 годин з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 46.0 мг (24 % від теор.) продукту.

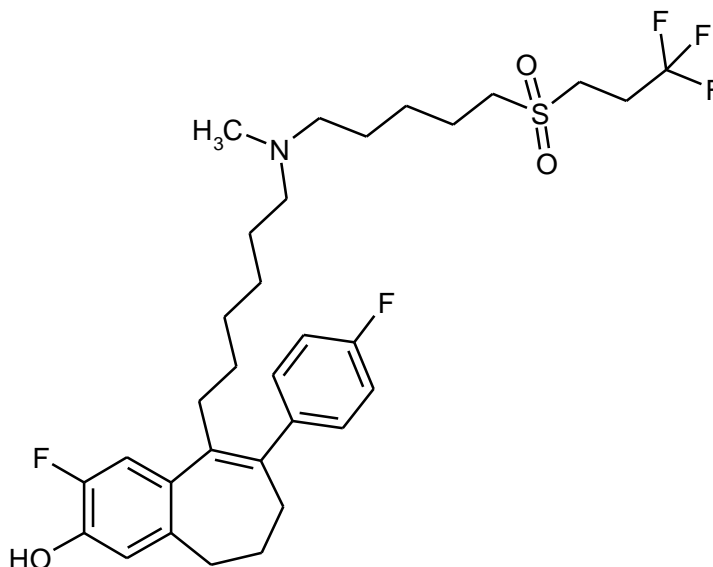
10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.23 (m, 6H), 1.37 (мс, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.90 (мс, 2H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (мс, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.09 (мс, 2H), 3.19 (мс, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (tt, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H).

## Приклад 107

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

15



20

130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 34.5 мг (19 % від теор.) продукту.

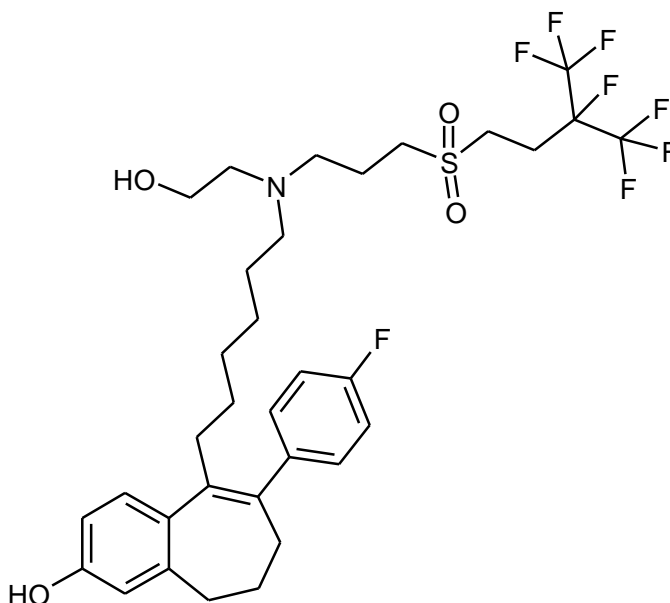
25

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.24 (m, 6H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.62 (мс, 2H), 1.90 (мс, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (мс, 2H), 2.50-2.60

(m, 4H), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.06 (мс, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.96-7.08 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H).

Приклад 108

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил)(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

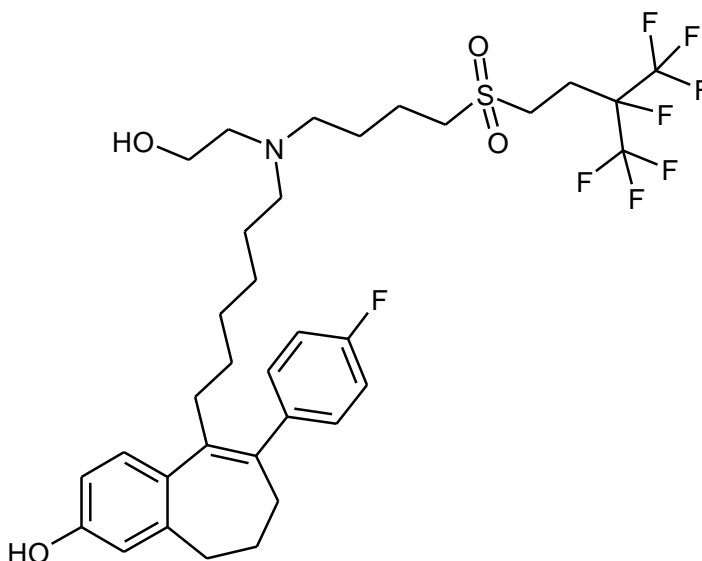


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 135.8 мг (0.37 ммоль) 2-[(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 26.4 мг (12 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.01-1.28 (m, 6H), 1.47 (мс, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.33-2.49 (m, 4H), 2.58-2.79 (m, 6H), 3.06 (мс, 2H), 3.22 (мс, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.94 (мс, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H).

Приклад 109

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил)(4-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



20

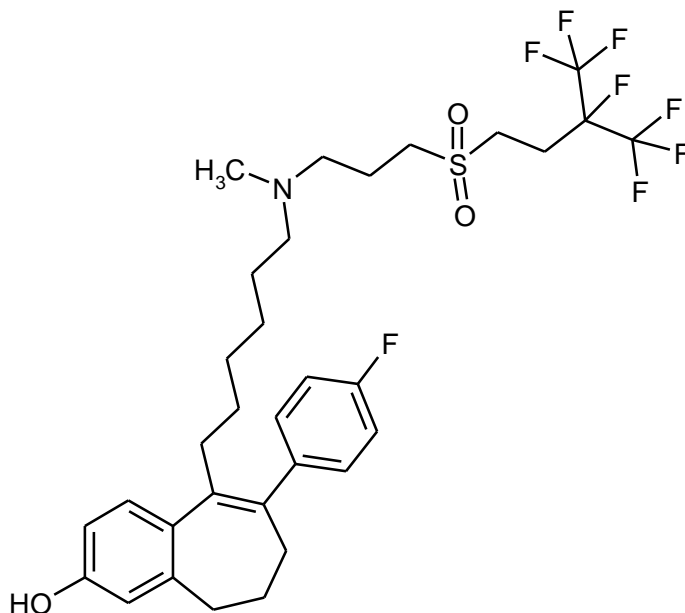
130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 141.0 мг (0.37 ммоль) 2-[(4-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-

(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно]етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 47.1 мг (21 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.28 (m, 6H), 1.49 (mc, 2H), 1.93-2.19 (m, 8H), 2.37 (mc, 2H), 2.57-2.75 (m, 4H), 2.82 (mc, 2H), 3.02-3.15 (m, 4H), 3.20-3.33 (m, 4H), 3.98 (mc, 2H), 6.79-6.86 (m, 2H), 7.04 (tt, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

Приклад 110

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[метил(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

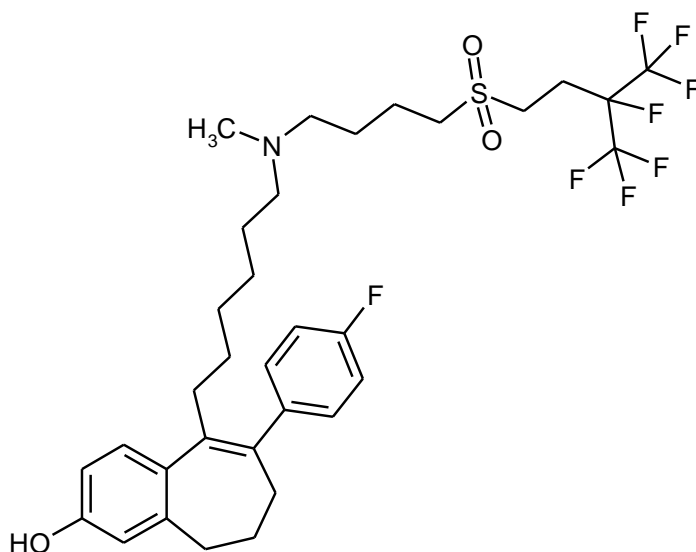


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 124.6 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 46.1 мг (22 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.34 (m, 8H), 1.98-2.16 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 5H), 2.35 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.58-2.74 (m, 4H), 3.14 (mc, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H).

Приклад 111

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[метил(4-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

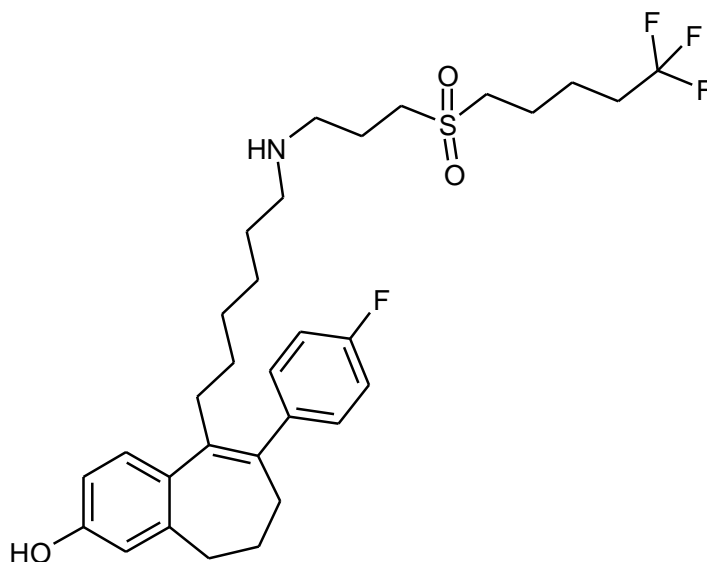


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 129.8 мг (0.37 ммоль) N-метил-4-{{3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил}сульфоніл}бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 61.2 мг (28 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.39 (m, 8H), 1.65 (мс, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 4H), 2.17-2.29 (m, 5H), 2.31-2.45 (m, 4H), 2.56-2.75 (m, 4H), 3.09 (мс, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 6.69-6.77 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Приклад 112

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-{{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

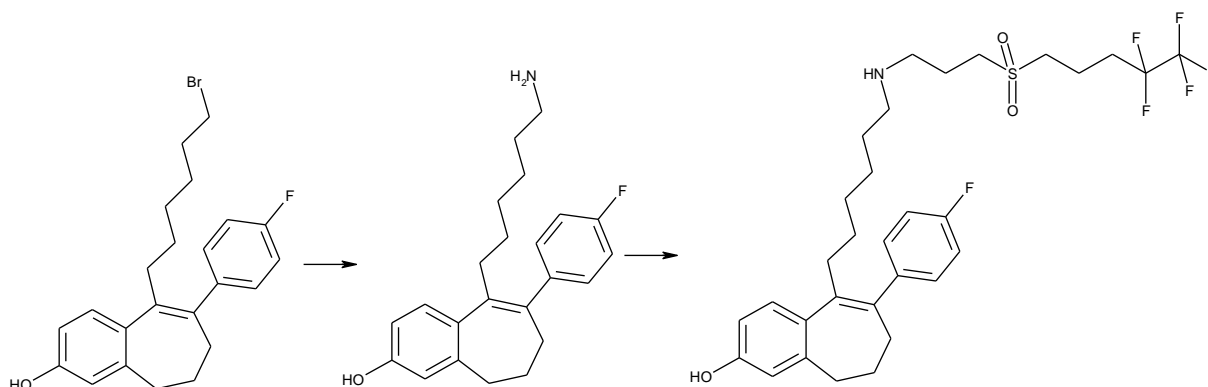


500 мг (1.20 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 385.1 мг (1.56 ммоль) 3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан, дихлорметан-метанол 95:5 і 90:10). Виділяли 330 мг (47 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.35 (m, 8H), 1.74 (мс, 2H), 1.88-2.21 (m, 10H), 2.35 (мс, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.62 (мс, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.01 (мс, 2H), 3.09 (мс, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H).

Приклад 113

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-{{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



Стадія 1

2 г 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції в 30 мл метанолу при 50 °C в атмосфері аміаку (3 бар) протягом 5 годин в межах реакційного тиску. Добавляли насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, суміш екстрагували

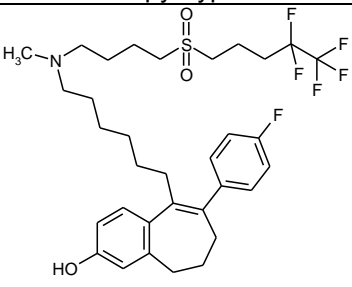
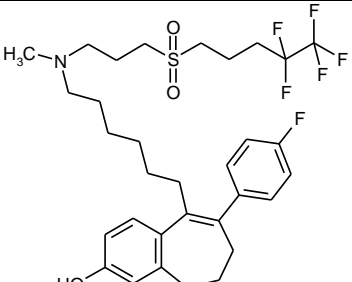
етилацетатом, органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували шляхом упарювання. Після очищення за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержували 474 мг 9-(6-аміногексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу. МС (ESI позит.) знайдена маса: 353.00

#### Стадія 2

318 мг 9-(6-аміногексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу, 272 мг (1.0 еквів.) 3-хлорпропіл-4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфону, 143 мг йодиду калію і 286 мг карбонату натрію нагрівали в 5 мл ДМФА при 80 °С протягом 18 годин. До реакційної суміші добавляли воду і етилацетат, фази розділяли і водну фазу повторно три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і концентрували шляхом упарювання. Після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (ацетонітрил/вода/мурашина кислота), одержували 180 мг зазначеної в заголовку сполуки (необов'язково, частково або повністю може знаходитися в вигляді солі мурашиної кислоти). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, вибрані сигнали): δ 0.93 – 1.16 (m), 1.17 – 1.33 (m), 1.71 – 2.04 (8H), 2.64 (t, 2H), 3.08 – 3.25 (4H), 6.58 – 6.67 (2H), 7.05 – 7.26 (5H), 8.27 (s). МС (ESI від'ємні.) знайдена маса: 619.26.

#### Приклади 114 - 123

Шляхом, що подібний приведеному в загальному описі 11, приклади 114 - 123 одержували виходячи із 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу за реакцією з амінами:

Пр.	Амін	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
114	N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d <sub>1</sub> ) δ 1.06 – 1.16 (4H), 1.16 – 1.23 (2H), 1.23 – 1.30 (2H), 1.5 – 1.62 (2H), 1.81 – 1.88 (2H), 2.06 – 2.13 (4H), 2.13 (s, 3H), 2.15 – 2.33 (8H), 2.35 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.99 – 3.06 (4H), 6.69 – 6.71 (1H), 6.71 – 6.75 (1H), 7.00 – 7.06 (2H), 7.15 – 7.22 (3H). МС (ESI позит.) знайдена маса: 647.3
115	N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (600 МГц, хлороформ-d <sub>1</sub> ) δ 1.05 – 1.15 (4H), 1.15 – 1.23 (2H), 1.23 – 1.30 (2H), 1.92- 2.00 (2H), 2.05 – 2.12 (4H), 2.14 (s, 3H), 2.14 – 2.32 (6H), 2.35 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.00 – 3.08 (4H), 6.69 – 6.71 (1H), 6.71 – 6.75 (1H), 7.00 – 7.06 (2H), 7.15 – 7.22 (3H). МС (ESI позит.) знайдена маса: 633.3

Пр.	Амін	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
116	N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , вибрані сигнали): $\delta$ 0.93 – 1.25 (8H), 1.76 (мс, 2H), 2.12 (t, 2H), 2.20 – 2.35 (4H), 3.17 (мс, 2H), 3.40 (мс, 2H), 6.58 – 6.65 (2H), 7.06 – 7.26 (5H), 8.12 (s, 1H). МС (ESI негат.) знайдена маса: 619.3
117	N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , вибрані сигнали): $\delta$ 0.90 – 1.26), 1.71 (мс, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.09 (t, 2H), 2.20 – 2.23 (4H), 3.04 (мс, 2H), 3.15 (t, 2H), 6.58 – 6.66 (2H), 7.05 – 7.26 (5H), 9.28 (s, 1H). МС (ESI позит.) знайдена маса: 583.3.
118	N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол		$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d_1$ , вибрані сигнали): $\delta$ 1.04 – 1.14 (4H), 1.15 – 1.24 (4H), 1.89 (мс, 2H), 2.32 – 2.44 (4H), 2.58 – 2.66 (2H), 2.68 – 2.86 (4H), 6.71 – 6.74 (1H), 6.75 (dd, 1H), 7.00 – 7.07 (2H), 7.15 (d, 1H), 7.17 – 7.22 (2H). МС (ESI позит.) знайдена маса: 617.3.
119	2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)пропан-2-ол	8-(4-фторфеніл)-9-[6-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол		$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , вибрані сигнали): $\delta$ 0.98 (s, 6H), 1.64 – 1.78 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.20 – 2.35 (4H), 2.59 – 2.77 (m, 2H), 3.11 – 3.20 (m, 2H), 3.8 – 4.1 (br s), 6.56 – 6.65 (2H), 7.05 – 7.26 (5H). МС (ESI позит.) знайдена маса: 627.3



Пр.	Амін	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
120	2-метил-1-({3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)пропан-2-ол	8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл) {3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): δ 0.98 (s), 1.65 (мс, 2H), 2.21 – 2.35 (4H), 2.55 – 2.85 (5H), 2.89 – 3.03 (1H), 3.91 (s), 6.58 – 6.67 (2H), 7.05 – 7.26 (5H), 9.26 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 611.3
121	3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]-N-метилпропан-1-амін	9-{6-[(3-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]пропіл}(метил)аміно)гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): δ 0.91 – 1.28 (m, 8H), 1.48 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 2.19 (17H, містить s на 2.04 м.д.), 2.21 – 2.36 (m, 4H), 2.48 – 2.56 (m), 2.98 – 3.09 (m, 1H), 3.19 – 3.32 (m, 1H), 6.58 – 6.66 (m, 2H), 7.06 – 7.26 (m, 5H), 8.14 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 591.30
122	4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]-N-метилбутан-1-амін	9-{6-[(4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]бутил}(метил)аміно)гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол*		<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d <sub>1</sub> ): 1.05 – 1.14 (m, 4H), 1.15 – 1.23 (m, 2H), 1.26 – 1.34 (m, 2H), 1.63 – 1.71 (m, 2H), 1.72 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 2.02 (m, 2H), 2.05 – 2.14 (m, 4H), 2.19 – 2.38 (m, 11H), 2.47 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.88 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 3.03 (m, 2H), 6.70 – 6.76 (m, 2H), 7.00 – 7.06 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.17 – 7.22 (m, 2H), 8.62 (s). МС (EIpos) знайдена маса: 605 [M+].

Пр.	Амін	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
123	3-[[[4,4-дифторциклогексил) метил]сульфоніл]-N-метилпропан-1-амін	9-{6-[[3-[[[4,4-дифторциклогексил) метил]сульфоніл] пропіл] (метил)аміно]гексил}-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол*		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): 0.93 – 1.38 (m, 10H), 1.67 – 2.13 (m, містить s на 2.01 м.д.), 2.22 – 2.32 (m, 4H), 2.96 – 3.04 (m, 2H), 3.06 (d, 2H), 6.59 – 6.66 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 9.30 (s, 1H). МС (ESI негат.) знайдена маса: 605.32

\* Цю прикладну сполуку очищали за допомогою ВЕРХ з додаванням мурашиної кислоти і наступного сушіння виморожуванням. Прикладна сполука частково або повністю може знаходитися в вигляді солі мурашиної кислоти.

Приклади 124 і 125

- 5 Шляхом, що подібний приведену в загальному описі 11, приклади 124 і 125 одержували виходячи із 9-(6-бромгексил)-8-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу за реакцією з амінами:

Пр.	Амін	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
124	N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил) сульфоніл]бутан-1-амін	8-(3-фторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил) сульфоніл]бутил} аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): δ 0.9 – 1.25 (m, 8H), 1.36 – 1.49 (2H), 1.54 – 1.68 (2H), 1.82 – 2.11 (11H, містить синглет на δ = 1.99), 2.17 (t, 2H), 3.07 (mc, 2H), 3.16 (mc, 2H), 6.56 – 6.66 (2H), 6.96 – 7.13 (4H), 7.32 – 7.44 (1H), 9.30 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 647.3
125	N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил) сульфоніл]пропан-1-амін	8-(3-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил) сульфоніл]пропіл} аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): δ 0.89 – 1.26 (m, 8H), 1.71 (quin 2H), 2.00 (s, 3H), 2.09 (t, 2H), 3.08 (mc, 2H), 3.18 (t, 2H), 6.57 – 6.67 (2H), 6.94 – 7.13 (4H), 7.32 – 7.42 (1H), 9.30 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 633.3

## Приклад 126

Шляхом, що подібний приведеному в загальному описі 11, приклад 126 одержували виходячи із 9-(6-бромгексил)-8-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу за реакцією з аміном:

5

Пр.	Субстрат	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
126	N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(2-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол*		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): δ 0.90 – 1.25 (8H), 1.67 – 1.80 (2H), 1.81 – 2.08 (9H, містить синглет на δ 2.06), 2.10 – 2.25 (4H), 2.49 – 2.59 (m, 2H), 3.05 (mc, 2H), 3.19 (t, 2H), 6.59 – 6.67 (2H), 7.07 – 7.13 (1H), 7.13 – 7.34 (4H), 8.14 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 633.27

Цю прикладну сполуку очищали за допомогою ВЕРХ з додаванням мурашиної кислоти і наступного сушіння виморожуванням. Прикладна сполука частково або повністю може знаходитися в вигляді солі мурашиної кислоти

10

## Приклад 127

Шляхом, що подібний приведеному в загальному описі 11, приклад 127 одержували виходячи із 9-(5-бромпентил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу за реакцією з аміном:

Пр.	Субстрат	Назва прикладу	Структура	Аналітичні дані
127	N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-амін	8-(4-фторфеніл)-9-[5-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)пентил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол*		<sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> , вибрані сигнали): δ 0.91 – 1.25 (6H), 1.71 (mc, 1H), 1.81 – 2.12 (11H, містить синглет), 2.97 – 3.08 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 6.57 – 6.66 (m, 2H), 7.05 – 7.25 (m, 5H), 8.15 (s). МС (ESI позит.) знайдена маса: 619.26

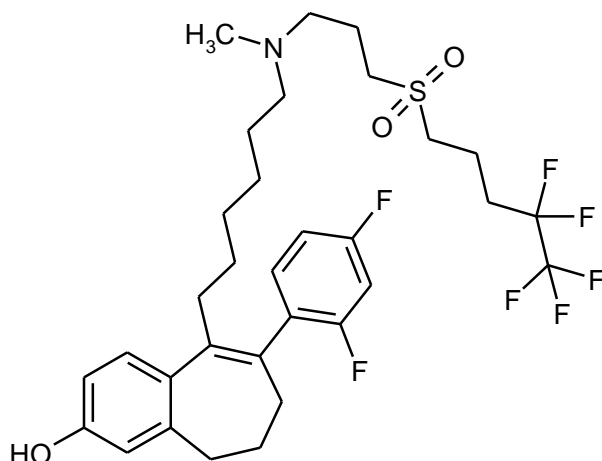
15

Цю прикладну сполуку очищали за допомогою ВЕРХ з додаванням мурашиної кислоти і наступного сушіння виморожуванням. Прикладна сполука частково або повністю може знаходитися в вигляді солі мурашиної кислоти.

## Приклад 128

20

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

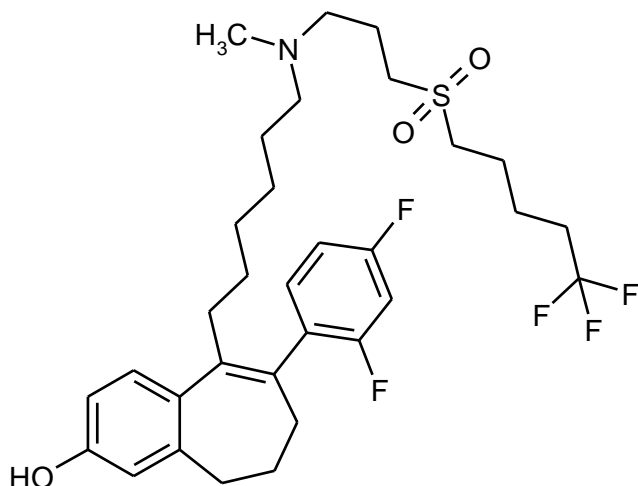


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 106.5 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 100.5 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.36 (m, 8H), 1.98-2.39 (m, 17H), 2.58-2.72 (m, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

Приклад 129

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

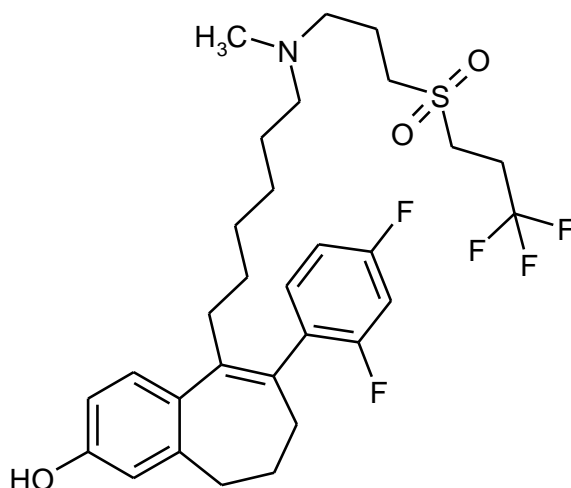


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 100.4 мг (55 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.37 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.88-2.21 (m, 10H), 2.28 (t, 2H), 2.32-2.41 (m, 5H), 2.64 (мс, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.02 (мс, 2H), 3.08 (t, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

Приклад 130

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

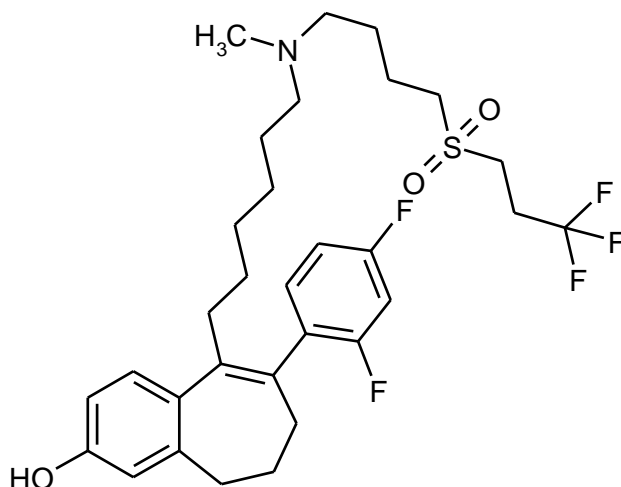


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 83.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 79.7 мг (45 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.37 (m, 8H), 1.98-2.19 (m, 6H), 2.28 (t, 2H), 2.32-2.41 (m, 5H), 2.58-2.77 (m, 6H), 3.16 (t, 2H), 3.22 (мс, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H).

Приклад 131

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

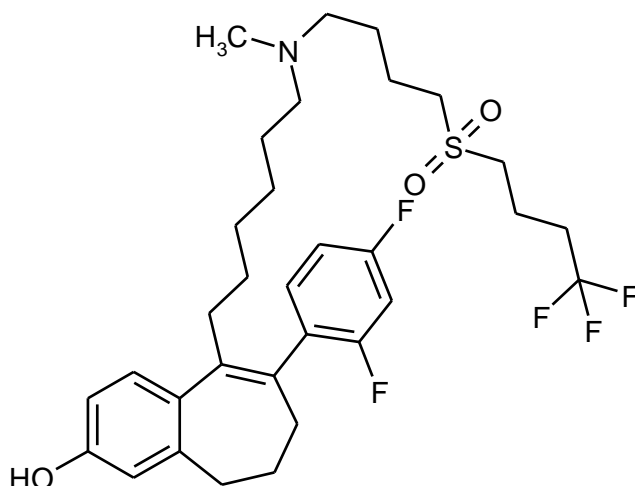


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-4-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 96.0 мг (53 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.23 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.34-2.47 (m, 5H), 2.55-2.77 (m, 6H), 3.09 (мс, 2H), 3.20 (мс, 2H), 6.70-6.78 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

Приклад 132

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

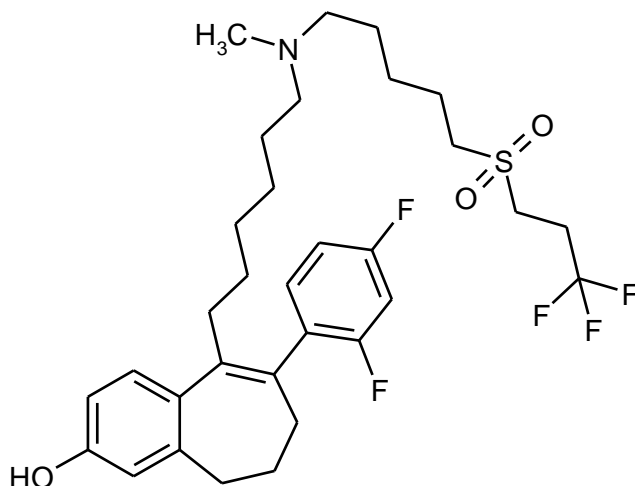


400 мг (0.92 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 288.1 мг (1.10 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиною кислотою-ацетонітрил 90:10, 0-1 хвилини; 90:10 -> 20:80, 1-8.0 хвилини; 0:100, 8.1-10 хвилини). Продукт вносили в дихлорметан, один раз промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і два рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт дигерували діетиловим ефіром і пентаном. Залишок два рази промивали етилацетатом, два рази діетиловим ефіром і один раз пентаном і концентрували шляхом упарювання. Залишок сушили протягом ночі при 50 °С в сушильній шафі. Виділяли 295.0 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.21 (m, 6H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.61 (quin, 2H), 1.85 (mc, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.07-2.38 (m, 15H), 2.63 (mc, 2H), 2.98-3.06 (m, 4H), 6.68-6.73 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H).

Приклад 133

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

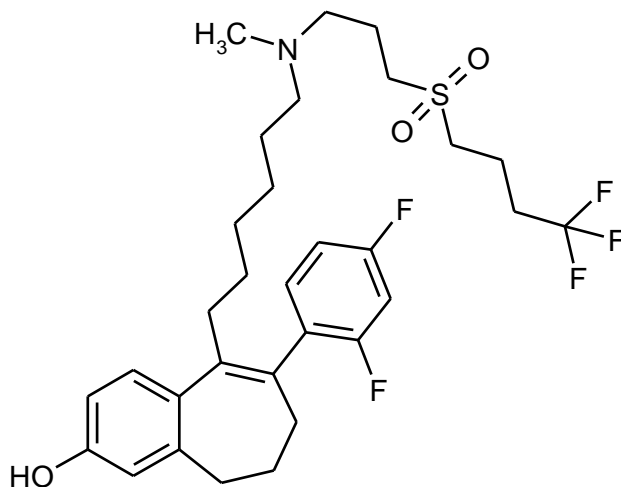


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 93.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 110.9 мг (60 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.23 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.90 (mc, 2H), 1.98-2.18 (m, 4H), 2.27 (t, 2H), 2.35-2.47 (m, 5H), 2.53-2.77 (m, 6H), 3.06 (mc, 2H), 3.20 (mc, 2H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H).

Приклад 134

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



5

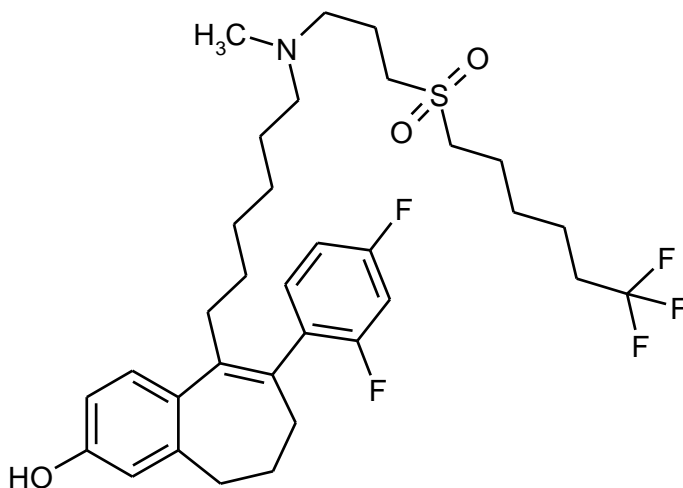
130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 88.6 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 94.3 мг (52 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.97-1.37 (m, 8H), 1.98-2.21 (m, 8H), 2.23-2.41 (m, 9H), 2.58-2.72 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

Приклад 135

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

15



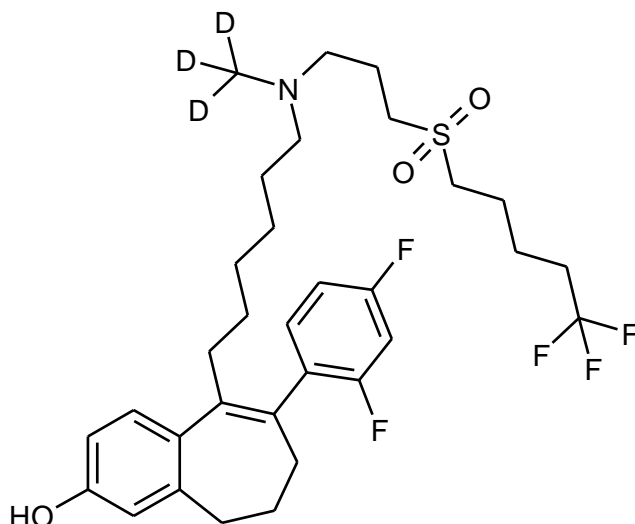
130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98.7 мг (0.36 ммоль) N-метил-3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 100.3 мг (53 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.96-1.24 (m, 6H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.47-1.69 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.98-2.21 (m, 8H), 2.28 (t, 2H), 2.34-2.45 (m, 5H), 2.63 (мс, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.01 (мс, 2H), 3.08 (t, 2H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

25

Приклад 136

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

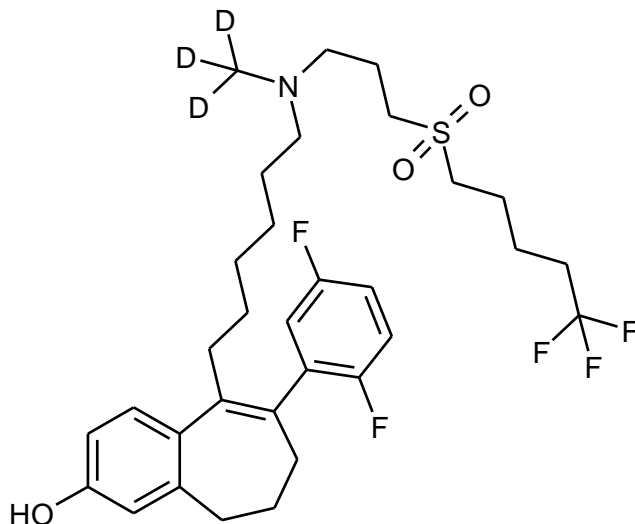


130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.7 мг (0.36 ммоль) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 88.6 мг (48 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.36 (m, 8H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.87-2.37 (m, 14H), 2.58-2.70 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H).

Приклад 137

8-(2,5-Дифторфеніл)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



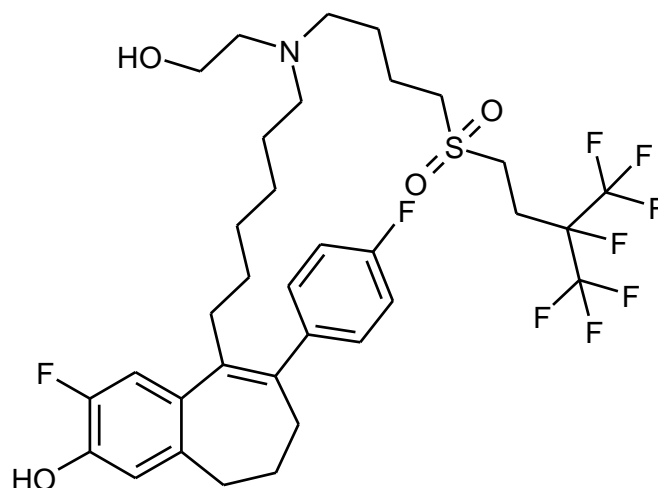
130 мг (0.30 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 94.7 мг (0.36 ммоль) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 102.9 мг (56 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.98-1.37 (m, 8H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.87-2.24 (m, 10H), 2.25-2.40 (m, 4H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.96-3.12 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H).

Приклад 138

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил)(4-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно}гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



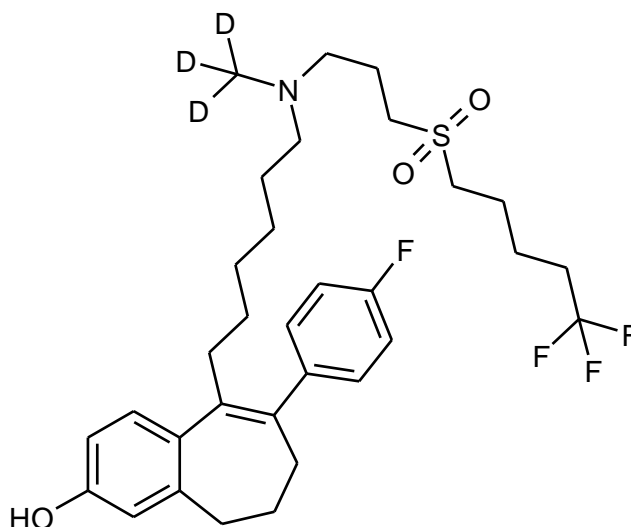


120 мг (0.28 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 124.8 мг (0.33 ммоль) 2-[(4-[[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл]бутил)аміно]етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 16.0 мг (8 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.02-1.41 (m, 6H), 1.60-1.98 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 2.41-2.79 (m, 10H), 3.02-3.28 (m, 6H), 3.65 (mc, 2H), 6.78-6.93 (m, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H).

Приклад 139

8-(4-Фторфеніл)-9-{6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил}-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

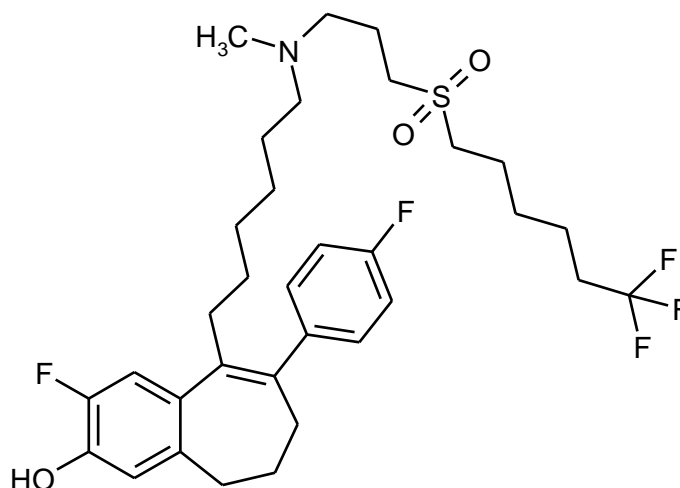


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98.8 мг (0.37 ммоль) N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил-3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 92 мг (49 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 0.99-1.36 (m, 8H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.02-2.23 (m, 8H), 2.29-2.40 (m, 4H), 2.56-2.72 (m, 4H), 2.96-3.11 (m, 4H), 6.71-6.79 (m, 2H), 7.03 (tt, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H).

Приклад 140

2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

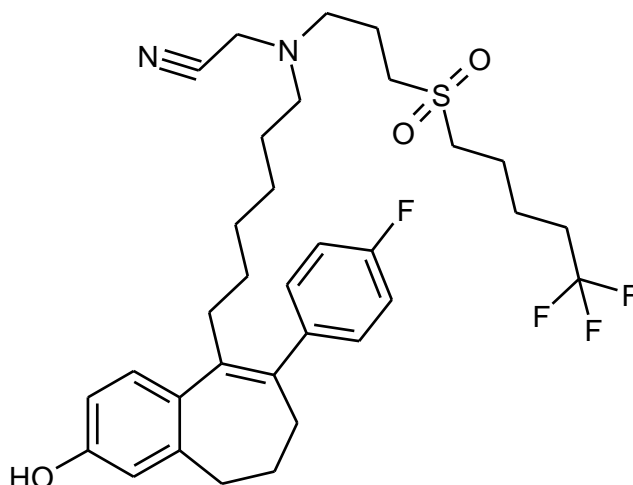


120 мг (0.28 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 91.1 мг (0.33 ммоль) N-метил-3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 42.5 мг (24 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>3</sub>): δ = 1.00-1.25 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 4H), 1.88 (мс, 2H), 2.01-2.19 (m, 8H), 2.26-2.45 (m, 7H), 2.57 (мс, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.00 (мс, 2H), 3.07 (мс, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 2H).

Приклад 141

{6-[8-(4-Фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно}ацетонітрил

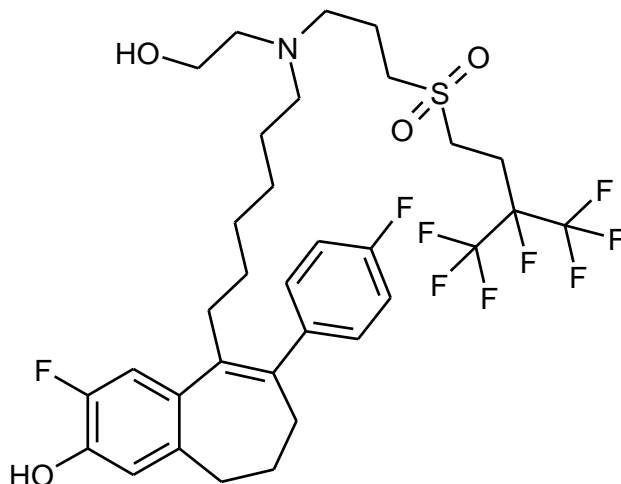


300 мг (0.51 ммоль) 8-(4-фторфеніл)-9-[6-({3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу перемішували при кімнатній температурі з 67.8 мг (0.57 ммоль) бромацетонітрилу і 213.1 мг (1.54 ммоль) карбонату калію протягом 5 годин в 10 мл ДМФА. Суміш концентрували шляхом упарювання, і після додавання води суміш три рази екстрагували за допомогою дихлорметану. Об'єднані органічні фази три рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 150×19 мм, 25 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиної кислоти-ацетонітрил 60:40, 0-1 хвилини; 60:40 -> 0:100, 1-12 хвилини; 0:100, 12-15 хвилини). Залишок розчиняли в дихлорметані, один раз промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і три рази водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували шляхом упарювання. До залишку добавляли діетиловий ефір і пентан і суміш концентрували шляхом упарювання. Виділяли 80 мг (25 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.05-1.31 (m, 8H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.04-2.22 (m, 6H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.57-2.66 (m, 4H), 2.96-3.02 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H).

Приклад 142

5 2-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-{6-[(2-гідроксіетил)(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]гексил}-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



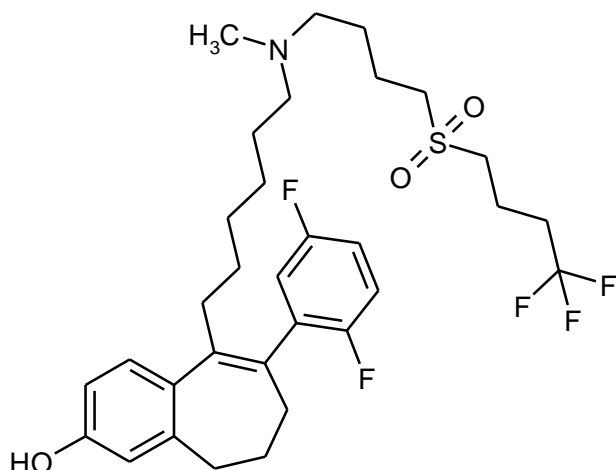
10 100 мг (0.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 100.1 мг (0.28 ммоль) 2-[(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]етанолу відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 2.1 мг (1 % від теор.) продукту.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.04-1.33 (m, 8H), 1.97-2.16 (m, 6H), 2.31 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 8H), 3.11 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 2H).

Приклад 143

8-(2,5-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

20

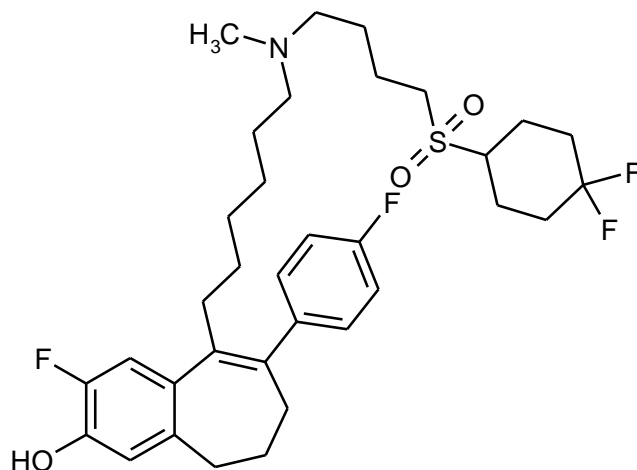


25 300 мг (0.69 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(2,5-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 252.0 мг (0.96 ммоль) N-метил-4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 100×30 мм, 50 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиної кислоти-ацетонітрил 90:10, 0-1 хвилини; 90:10 -> 20:80, 1-8 хвилини; 20:80 -> 0:100, 8-8.1 хвилини; 0:100, 8.1-10 хвилини). Потім суміш фільтрували на силікагелі 60 (розчинник : дихлорметан і дихлорметан-метанол 9:1). Виділяли 21 мг (5 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.38 (m, 8H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.03-2.21 (m, 6H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 5H), 2.64 (мс, 2H), 2.70 (мс, 2H), 3.03-3.12 (m, 4H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.86-6.97 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.15 (d, 1H).

Приклад 144

- 5 9-{6-[(4-{(4,4-Дифторциклогексил)сульфоніл)бутил}(метил)аміно]гексил}-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

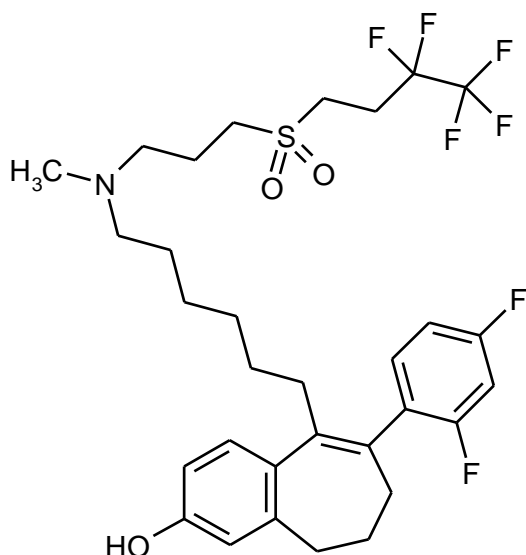


- 10 536.4 мг (1.23 ммоль) 9-(6-бромгексил)-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 431.4 мг (1.60 ммоль) 4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]-N-метилбутан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ (XBridge C18, 5 мк, 50×30 мм, 54 мл/хв, розчинник : вода з 0.1 % мурашиної кислоти-ацетонітрил 60:40 -> 30:70, 0-9 хвилини). Виділяли 321 мг (42 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.23 (m, 6H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.69-2.13 (m, 10H), 2.15-2.40 (m, 13H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.85-3.03 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 2H).

Приклад 145

- 20 8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

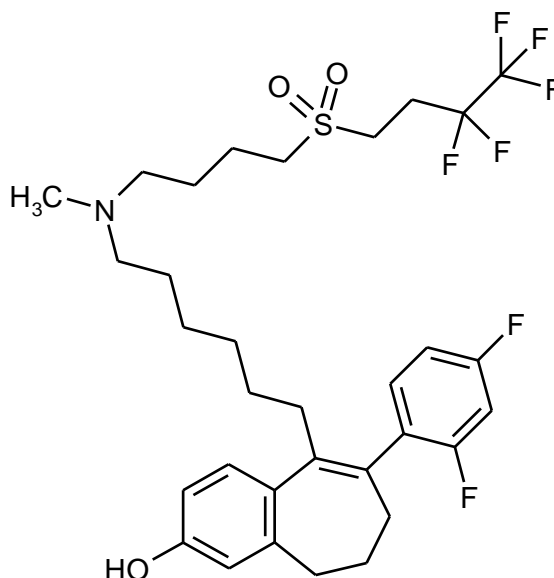


- 25 Одержання проводили подібним чином за реакцією 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу з N-метил-3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміном відповідно до загального опису 11.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0.97 - 1.15 (m, 6H), 1.17 - 1.25 (m, 2H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.93 (t, 1H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.13 - 2.17 (m, 2H), 2.20 - 2.23 (m, 2H), 2.32 - 2.36 (t, 2H), 2.53 - 2.71 (m, 4H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.26 (td, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H).

5 Приклад 146

8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]-бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол



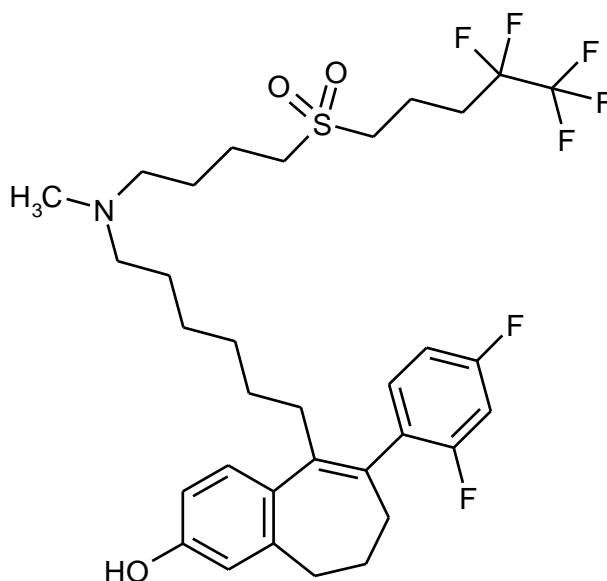
10

Одержання проводили подібним чином за реакцією 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-олу з N-метил-4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутан-1-аміном відповідно до загального опису 11.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ = 0.97 - 1.14 (m, 6H), 1.19 - 1.27 (m, 2H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.64 - 1.71 (m, 2H), 1.91 - 1.94 (m, 2H), 2.01 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.18 - 2.23 (m, 4H), 2.30 - 2.33 (m, 2H), 2.54 - 2.72 (m, 4H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.42 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (td, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 1H).

Приклад 147

20 8-(2,4-Дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5H-бензо[7]анулен-3-ол

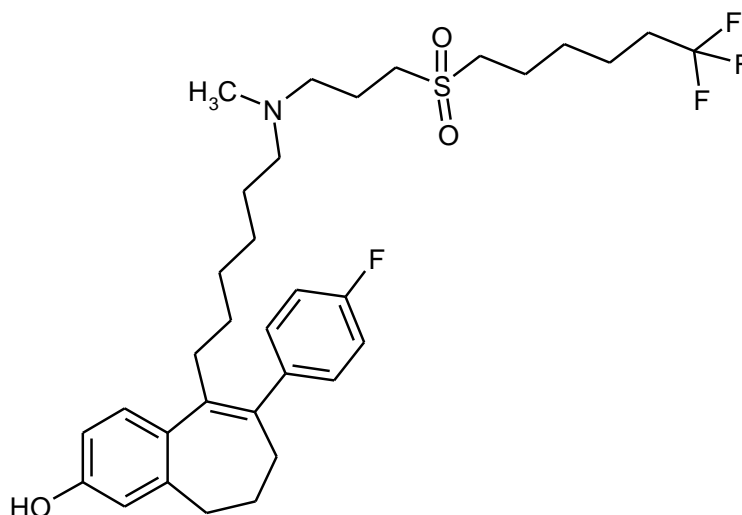


Одержання проводили подібним чином за реакцією 9-(6-бромгексил)-8-(2,4-дифторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу з N-метил-4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутан-1-аміном відповідно до загального опису 11.

<sup>1</sup>Н-ЯМР, 300 МГц, (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 0.96 - 1.15 (m, 6H), 1.19 - 1.26 (m, 2H), 1.46 - 1.53 (m, 2H), 1.61 - 1.69 (m, 2H), 1.89 - 1.96 (m, 4H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.16 - 2.23 (m, 4H), 2.27 - 2.46 (m, 4H), 2.55 - 2.58 (m, 2H), 3.10 - 3.14 (m, 2H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 6.66 - 6.68 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (td, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (td, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H).

Приклад 148

8-(4-Фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол

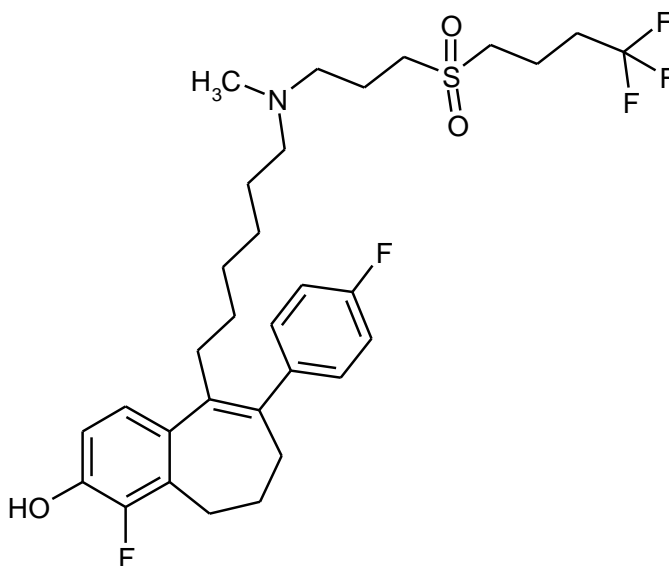


130 мг (0.31 ммоль) 9-(6-бромгексил)-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 102.9 мг (0.37 ммоль) N-метил-3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 75.3 мг (40 % від теор.) продукту.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*<sub>1</sub>): δ = 1.00-1.24 (m, 6H), 1.32 (mc, 2H), 1.50-1.67 (m, 4H), 1.88 (mc, 2H), 2.04-2.20 (m, 8H), 2.33-2.44 (m, 7H), 2.61 (mc, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (mc, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.04 (tt, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H).

Приклад 149

4-Фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол



120 мг (0.28 ммоль) 9-(6-бромгексил)-4-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-олу піддавали реакції з 98.3 мг (0.33 ммоль) N-метил-3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропан-1-аміну відповідно до загального опису 11. Продукт очищали з використанням ВЕРХ-методу 1. Виділяли 65.7 мг (40 % від теор.) продукту.

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-d<sub>1</sub>): δ = 1.03-1.41 (m, 8H), 2.01-2.21 (m, 8H), 2.24-2.43 (m, 9H), 2.53-2.68 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.96-7.10 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H).

Біологічні приклади

Скорочення і акроніми:

ER естрогенний рецептор

E2 17β-естрадіол

E1 естрон

SERM селективний модулятор естрогенних рецепторів

д день

OVX тварини після оварієктомії

SHAM імітація операції

н.в. не визначений

Пр. приклад

Приклад 150 (дія на стабільність ERα білка):

10 Разом із інгібуванням транскрипційної активності ER, антиестрогени впливають на рівень експресії ER в тканинах - мішенях шляхом стимуляції протеолітичного розпаду ER. У порівнянні із ER-E2 комплексом, ER, зв'язаний в комплекс з чистим антиестрогеном фулвестрантом, має істотно більш короткий час напівжиття. Навпаки, стабільність ER збільшується за допомогою

15 SERM - тамоксифену, внаслідок чого в цілому спостерігається стабілізація ER. Враховуючи всі обставини, можна припустити, що здатність чистих антиестрогенів і визначених SERM стимулювати розпад ER вносить значний вклад в загальну дію сполук. Сполуки, які мають дестабілізуючу властивість, але, у той же час, демонструють бажані тканеспецифічні агоністичні

20 якості, наприклад, захист кісток, повинні в цілому демонструвати чудовий фармакологічний профіль, оскільки вони мають більш низький потенціал виникнення побічних дій, таких, як стимуляція ендометрію.

Дію заявлених фармакологічних сполук на стабільність ER аналізували на клітинах T47D раку молочної залози (див. Таблицю 1, стовпчик стандартизована ER-дестабілізація [%]). Ці клітини експресують ER в функціональній формі. Клітини інкубують впродовж 24 годин з заявленими сполуками при концентрації 1 мкМ. Після лізису клітин, вміст ER білка визначали за допомогою ELISA (ферментний імуносорбентний аналіз). Лікування повним дестабілізатором фулвестрантом (0 % ER), стабілізатором тамоксифеном (100 % ER) і контрольним середовищем (прибл. 30 % ER) використовували для порівняння. Сполуки з ER значенням

25 нижче 30 % класифікують як дестабілізуючі.

Як описано, заявлені фармакологічні речовини були досліджені відносно їх дії на стабільність ERα білка (див. Таблицю 1). Більша частина заявленого структурного діапазону фармакологічних речовин демонструє дестабілізуючу дію на ERα вміст (залишковий відносний вміст ERα менший або дорівнює 30 %).

30

Таблиця 1

Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]	Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]	Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]
1	1	51	11	101	3
2	н.в.	52	30	102	4
3	н.в.	53	45	103	2
4	0	54	0	104	2
5	40	55	н.в.	105	0
6	н.в.	56	11	106	8
7	12	57	42	107	21
8	5	58	4	108	4
9	0	59	0	109	3
10	18	60	0	110	6
11	17	61	21	111	2
12	0	62	35	112	4
13	4	63	46	113	0

Таблиця 1

Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]	Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]	Пр.	Стандартизована ER-дестабілізація [%]
14	43	64	4	114	0
15	2	65	9	115	2
16	4	66	н.в.	116	19
17	2	67	8	117	32
18	12	68	32	118	6
19	17	69	0	119	11
20	0	70	8	120	н.в.
21	54	71	24	121	53
22	51	72	2	122	14
23	12	73	4	123	11
24	2	74	1	124	5
25	0	75	0	125	8
26	23	76	20	126	2
27	16	77	10	127	17
28	2	78	2	128	2
29	5	79	0	129	9
30	55	80	6	130	52
31	0	81	2	131	12
32	5	82	1	132	5
33	0	83	6	133	32
34	11	84	15	134	16
35	5	85	2	135	4
36	42	86	1	136	7
37	56	87	5	137	11
38	17	88	1	138	0
39	3	89	19	139	6
40	3	90	16	140	н.в.
41	3	91	23	141	7
42	10	92	0	142	н.в.
43	4	93	0	143	н.в.
44	5	94	4	144	н.в.
45	4	95	0	145	н.в.
46	7	96	3	146	н.в.
47	5	97	7	147	н.в.
48	3	98	4	148	0
49	8	99	0	149	13
50	11	100	0		

Приклад 151 (антиестрогенна дія в MVLN клітинах):

Антиестрогенну дію заявлених фармакологічних сполук досліджували в так називаних MVLN клітинах *in vitro*. MVLN клітини являють собою похідні клітин гормоночутливого MCF7 раку молочної залози, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Ці MVLN клітини експресують, разом із функціональним естрогенним рецептором (ER), репортерний конструкт, який при ER-активації експресує люциферазу. Визначення активності стимульованої люциферази дозволяє зробити прямий висновок про естрогенні властивості речовин. Для дослідження антиестрогенних властивостей фармакологічних сполук, вони були досліджені за присутності естрогену на їх потенціал відносно інгібування сигналу люциферази, стимульованого естрадіолом.

Заявлені фармакологічні досліджувані речовини були досліджені в MVLN клітинах відносно їх антиестрогенного потенціалу, як описано (див. Таблицю 2). За усім структурним діапазоном, ці сполуки показують високу ефективність (IC50 значення нижче 0.6 мкМ) і в основному навіть двозначні або однозначні наномолярні значення IC50 інгібування естрадіол-стимульованої активності люциферази.



Таблиця 2

Пр.	Антиестрогенна дія in vitro: антагонізм відносно трансактивації MVLN IC50 (нМ)	Пр.	Антиестрогенна дія in vitro: антагонізм відносно трансактивації MVLN IC50 (нМ)
1	48	75	11
2	8	76	31
3	180	77	10
4	6	78	31
5	46	79	17
6	181	80	8
7	24	81	40
8	12	82	13
9	17	83	13
10	38	84	252
11	84	85	51
12	15	86	25
13	20	87	10
14	168	88	24
15	26	89	54
16	27	90	14
17	46	91	67
18	34	92	5
19	62	93	5
20	9	94	21
21	48	95	19
22	222	96	21
23	22	97	7
24	8	98	6
25	28	99	15
26	28	100	9
27	35	101	6
28	9	102	10
29	10	103	5
30	88	104	7
31	16	105	12
32	33	106	10
33	11	107	123
34	27	108	69
35	10	109	26
36	35	110	73
37	53	111	33
38	27	112	7
39	8	113	18
40	170	114	10
41	42	115	13
42	13	116	34
43	20	117	18
44	5,6	118	9
45	20	119	80
46	36	120	56
47	26	121	41
48	17	122	6
49	181	123	13
50	16	124	13

Таблиця 2

Пр.	Антиестрогенна дія in vitro: антагонізм відносно трансактивації MVLN IC50 (нМ)	Пр.	Антиестрогенна дія in vitro: антагонізм відносно трансактивації MVLN IC50 (нМ)
51	30	125	13
52	521	126	9
53	85	127	69
54	27	128	6
55	22	129	5
56	29	130	16
57	111	131	3
58	184	132	4
59	16	133	7
60	15	134	5
61	24	135	5
62	84	136	9
63	95	137	6
64	86	138	21
65	116	139	7
66	46	140	4
67	20	141	21
68	106	142	
69	19	143	9
70	18	144	10
71	56	145	22
72	17	146	15
73	18	147	32
74	28	148	17
		149	14

\* середнє значення

Придатність сполук відповідно до винаходу для лікування ендометріозу може бути продемонстрована у наступних тваринних моделях. Вплив сполук відповідно до винаходу на матку досліджували в тесті для контролю росту матки (естрогенна дія) і в тесті для контролю пригнічення росту матки (антиестрогенна дія), обидва із яких проводили на щурах.

Приклад 152 (естрогенна дія – тест для контролю росту матки інфантильного щура)

Й матка, й піхва показують збільшення маси, яке залежить від естрогенної дієвості, в інфантильних тваринах, коли вони піддавалися лікуванню речовиною з естрогенною дією. В матці, під естрогенною дією спостерігається також проліферація і зростання висоти люмінального епітелію.

Незрілі, інтактні щури (n = 5-6 тваринах/групу; маса тіла 40-50 г) одержують речовину п/ш впродовж 3 днів (д1-д3). На день 4 (д4) тварин умертвляють за допомогою CO<sub>2</sub>. Матки видаляють і зважують. Для гістологічної оцінки, частину матки, краще ріг матки, фіксують в формальдегіді та заливають парафіном. Стимуляція маси органів (відносно мг/100 г маси тіла) і висоти епітелію показана у вигляді відсоткової стимуляції у порівнянні із еталонною сполукою 17β-естрадіол (E2). (Замісна доза E2 0.3 мг/тварину).

Сполуки відповідно до винаходу не проявляють або мають лише незначну стимулюючу дію на матку.

Вбрані заявлені речовини були досліджені на молодих самках щурів, як описано, щодо їх естрогенної, стимулюючої дії на масу матки. Вони показують незначну - мінімальну естрогенну дію in vivo (Таблиця 3).

Таблиця 3

Приклад	Максимальна утеротропна дія ( % естрадіольна дія) в діапазоні доз від 0.03 до 3 мг/кг
Ралоксифен	18 % [доза 0.03 мг/кг]
44	6 % [доза 0.1 мг/кг]
51	22 % [доза 0.1 мг/кг]
115	3 % [доза 0.03 мг/кг]
117	18 % [доза 0.3 мг/кг]
118	8 % [доза 0.03 мг/кг]
122	7 % [доза 0.3 мг/кг]
123	8 % [доза 0.3 мг/кг]

Приклад 153 (тест для контролю пригнічення росту матки дорослого щура)

5 Матка "естроген-заміщених" щурів може використовуватися як експериментальна модель для виявлення безпосередньої дії речовин з антиестрогенними властивостями. Параметром естрогенної дії є естрадіол-стимульований ріст матки у щурів, який інгібується одночасним введенням речовини з антиестрогенною дією.

10 Експериментальних тварин (n=5-6 тваринах/групу) піддавали оваріектомії перед початком дослідження, щоб виключити вплив ендогенних естрогенів. Після фази тривалістю 6-10 днів, досліджувані речовини вводять п/ш впродовж 3 послідовних днів (д1-д3) в комбінації із заміщуваною дозою 1.5 мкг/кг/день 17β-естрадіолу. Винятково 17β-естрадіол служить як позитивний контроль, а наповнювачі служать як негативний контроль. На день 4 (д4) тварин умирують, і матки і піхви видалюють і зважують. Маса органів перетворюють у формат мг/100 г маси тіла, потім розраховують середнє значення і стандартне відхилення для кожного дозування. Інгібування росту матки, стимульованого 17β-естрадіолом, показано у вигляді відсоткового інгібування.

15 Сполуки відповідно до винаходу показують надзвичайно різко виражене інгібування росту матки, стимульованого 17β-естрадіолом.

20 Сполуки відповідно до винаходу, отже, перевершують в смислі даного винаходу, щодо їх дії на матку, сполуки відомого рівня техніки, в тому, що вони мають меншу, або навіть не проявляють естрогенну дію на цей орган.

Вбрані заявлені речовини були досліджені на дорослих самках щурів, як описано, щодо їх антиестрогенної, інгібуючої дії на масу матки. В використовуваних дозуваннях, речовини показували виражену антиестрогенну дію in vivo (Таблиця 4).

25

Таблиця 4

Приклад	Антиестрогенна активність in vivo в % при дозі 0.3 мг/кг (щура)
7	23
23	33
27	10
44	37
45	73
46	30
48	79
51	59
80	59
114	49
115	50
116	15
117	65
118	78
122	52

Таблиця 4

Приклад	Антиестрогенна активність in vivo в % при дозі 0.3 мг/кг (щура)
123	56
124	67
125	75

\* середнє значення; значення 60 %, наведене в пріоритетній заявці, в результаті помилки при оцінці, повинно бути виправлене на 40 %. Інше вимірювання дало значення 34 %. Відповідно, середнє обох вимірювань становить 37 %.

Приклад 154 (печінкова естрогенність у дорослих щурів після овариєктомії)

Речовини з естрогенною дією впливають на синтез різних білків плазми, факторів згортання крові і фібринолітичних факторів в печінці. Така печінкова естрогенність розглядається як причинний фактор, що стосується несуттєвого зростання ризику тромбоемболії, яка спостерігається при деяких формах естрогенної терапії. В даних дослідженнях, зниження рівня периферійного холестерину використовують як сурогатний параметр для аналізу печінкової естрогенності заявлених фармакологічних сполук. Дорослих щурів, підданих овариєктомії, після паузи тривалістю 6-10 днів, лікували щодня впродовж 6 днів речовинами шляхом підшкірного введення. Рівні холестерину в плазмі крові визначали і порівнювали до і після відповідного лікування.

У порівнянні із SERM ралоксифеном, вибрані заявлені фармакологічні сполуки показували зменшене зниження периферійного рівня холестерину (тобто, зниження відбувається тільки при більш високих дозуваннях) й, отже, також більш низьку печінкову естрогенність.

Вибрані заявлені фармакологічні речовини були досліджені, як описано, на самках щурів, підданих овариєктомії, на їх естрогенну дію на печінковий параметр холестерину. Як можна бачити із Фіг. 1А і Фіг. 1В, сполуки показували тільки зниження периферійного холестерину, діючи при більш високих дозуваннях (що відповідає незначній дії на печінку), на відміну від контрольної сполуки ралоксифену, яка демонструє печінкову естрогенність у всіх досліджених дозуваннях. Як й очікувалося, чистий антиестроген SERD, не показує печінкової естрогенності.

Фіг. 1А

Приклад 155 (стимуляція синтезу естрогену яєчниками):

Застосування в клінічній практиці й чистих антиестрогенів й різних SERM для лікування жінок в пременопаузі обмежено їх властивістю стимуляції яєчників через активацію осі гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози (HPG вісь), що приводить до росту периферійних рівнів естрадіолу (Palomba, S., Orio, F., Jr., Morelli, M., Russo, T., Pellicano, M., Zupi, E., Lombardi, G., Nappi, C., Panici, P. L., i Zullo, F. (2002). Введення ралоксифену жінці в пременопаузі з лейоміомою матки: пілотне дослідження. J Clin Endocrinol Metab 87, 3603-3608). Цю стимуляцію HPG осі пов'язують з проникністю гематоенцефалічного бар'єра і проникненням речовин в головний мозок. Для дослідження стимулюючих яєчники властивостей заявлених фармакологічних сполук, гормонально інтактних дорослих щурів щодня лікували речовинами впродовж 10 днів. Кінцевою точкою дослідження є відношення периферійних значень естрадіолу після і до лікування.

У порівнянні із чистими антиестрогенами і класичними SERM, такими як ралоксифен або базедоксифен, вибрані заявлені фармакологічні сполуки показували помітно меншу стимуляцію HPG осі при рівних дозуваннях. Вони, отже, демонструють чудові властивості для клінічного застосування у жінок в пременопаузі.

Вибрані заявлені фармакологічні речовини були досліджені, як описано, щодо їх стимулюючої дії на HPG вісь або синтез естрадіолу яєчниками. Вибрані речовини показували помітно меншу стимуляцію яєчників, ніж контрольна сполука ралоксифен при однакових дозуваннях (порівн. Таблицю 5).

Таблиця 5

Приклад	Стимуляція синтезу естрогену яєчниками: фактор при дозі 3 мг/кг щура
80	2.3
44	1.2
114	1.4
115	2.7
117	2.1
118	2.3
122	2.4
123	2.5
124	2.0
Гідрохлорид ралоксифену	3.1

Приклад 156 (визначення активності на моделі ендометріозу у щура):

Використовуючи інтактних дорослих самок щурів, експериментальний ендометріоз стимулювали в ауто трансплантаційній моделі на основі роботи Vernon M.W. і Wilson E.A., 1985 (Fertil Steril. 44(5):684-694). Ріг матки видаляли із тварин, які винятково перебували в еструсі, міометрій відокремлювали від ендометрію та із ендометріальної тканини одержували зразки для біопсії розміром 4×4 мм. Два фрагмента матки трансплантували на внутрішню частину черевної стінки (очеревини) і два фрагмента матки трансплантували на брижі тієї ж самої тварини (4 фрагмента на тварину). Через 21 день тваринам з ендометріозом здійснювали лапаротомію, і розмір трансплантатів визначали. Тварин лікували після лапаротомії і потім щодня вранці встановленим дозуванням вибраних заявлених речовин шляхом підшкірного введення. На закінчення, на 28 день після початку лікування (49 день після трансплантації), всім тваринам знову проводили лапаротомію і розмір ураження вимірювали і співвідносили з розміром до початку лікування.

Лікування вибраними заявленими фармакологічними речовинами (Фіг. 2А: сполука відповідно до прикладу 115; Фіг. 2В: сполука відповідно до прикладу 44) показує значне залежне від дози зменшення розміру ураження впродовж періоду лікування 4 тижня. Фіг. 2С: сполука відповідно до прикладу 44 показує значне залежне від дози зменшення розмірів ураження в незалежному експерименті відповідно до ідентичного експериментального задуму. Фіг. 2D: в експериментальних досліджених тваринах (із Фіг. 2С), застосування сполуки - прикладу 44 в діапазоні використовуваних доз не приводить до росту рівня периферійного естрадіолу вище фізіологічної норми.

Приклад 156 (дослідження захисних властивостей на кістках):

Самки щурів у віці 3 місяців, піддають оварієктомії і безпосередньо після операції лікують досліджуваною сполукою один раз на день впродовж 56 днів. Застосування сполук в суміші арахісова олія/етанол здійснюють перорально. Тварин умертвляють в день, після останнього застосування і видаляють великі гомілкові кістки і матки. Матки зважують, фіксують і підготовляють для гістологічних досліджень. Густину кісток визначають ex vivo на підготовлених довгих кістках за допомогою pQCT (периферійна кількісна комп'ютерна томографія).

Оварієктомія приводить до зниження густини трабекулярної речовини кістки у виміряній ділянці. За допомогою лікування сполукою загальної формули I відповідно до даного винаходу (дозування 1-10 мг/кг/день) зменшення густини кісток запобігається або затримується. Густину кісток вимірювали на проксимальному відділі великої гомілкової кістки.

Захисна дія на кістки на дорослих, підданих оварієктомії самках тварин (щурах), досліджували як описано. Контрольні групи включали групу тварин з імітацією операцій (яєчники не видалялися), тварин після оварієктомії (які мали помітну втрату маси матки і помітне зменшення густини кісток), тваринах, що отримували лікування естрадіолом (без втрат кісткової маси, помітної стимуляції маси матки), і тваринах, що отримували лікування SERM ралоксифеном (помітна захисна дія на кістки, помітна стимуляція маси матки). Вибрану заявлену фармакологічну сполука - приклад 44 вводили перорально при дозуваннях від 1-10 мг/кг. Чіткий захист кісткової маси можна бачити при усіх дозуваннях (Фіг. 3А). на відміну від естрадіолу або SERM ралоксифену, однак, вибрана сполука 44 показує тільки мінімальну і значно знижену стимуляцію маси матки (Фіг. 3В).

Приклад 156a: дослідження антагоністичної дії на кісткову масу і масу матки

Для дослідження потенціалу антагоністичної дії на кісткову масу у порівнянні із дією на масу матки, дорослих щурів гормонально інтактної лінії Спраг Доулі лікували дозуваннями в діапазоні між 1 і 10 мг/кг впродовж 2 місяців. Застосування сполук в суміші арахісова олія/етанол здійснюють перорально. Тварин умерщвляли в день після останнього застосування і удаляли великі гомілкові кістки і матки. Матки зважували, фіксували і підготовляли для додаткового гістологічного дослідження. Густину кісток визначали на довгих кістках за допомогою pQCT (кількісна комп'ютерна томографія), один раз перед лікуванням, один раз на день аутопсії. Варіації для цього параметра були показані відповідно між цими двома контрольними точками (значення нижче 100 відповідають зниженню густини кісткової маси, значення вище 100 відповідають зростанню). Контрольною групою була група тварин, у яких були видалені яєчники (OVX) (внаслідок оварієктомії, як й очікувалося, спостерігалось зменшення густини трабекулярної речовини кістки в вимірюваному діапазоні впродовж періоду експерименту). Всіх інших тварин піддавали SHAM-OP (імітації операції) (без видалення яєчників) на додаток до застосовуваному лікуванню. Зміни відносної маси матки служили як еталон антиестрогенної дії.

Як можна бачити із Фіг. 4A, оварієктомія тварин приводить до зниження відносної маси матки. Сполука - приклад 44 показує залежну від дози антиестрогенну дію на матку.

Фіг. 4B показує, що, паралельно зниженню маси матки (Фіг. 4A), густина маси трабекулярної речовини великої гомілкової кістки, несподівано, не знижується впродовж періоду лікування, як спостерігається у випадку, наприклад, з тваринами після оварієктомії (OVX). Відповідно, сполука - приклад 44 показує диференціацію між антагонізмом на матку і антагонізмом на кісткову масу.

Приклад 156b: дослідження дії на молочну залозу молодого щура

Утворення секреторних одиниць в молочній залозі залежить, зокрема, від гестагенів і естрогенів. Було знайдено, що молоді самки щурів особливо чутливі в таких експерименту. Для дослідження стимулюючої дії досліджуваних сполук, тварин піддають оварієктомії у віці 21 день і після 6-денної перерви в застосуванні препаратів, лікують або комбінацією досліджуваної сполуки і естрогену (наприклад, 70 мкг/кг E1), або комбінацією досліджуваної сполуки і гестагену (наприклад, промегестону 0.3 мг/кг), в кожному випадку впродовж 6 днів. Для дослідження антагоністичного потенціалу досліджуваної сполуки, досліджувану сполуку давали впродовж 6 днів разом із естрогеном (див. вище) і гестагеном (див. вище). На закінчення одну із очерево-пахових молочних залоз підготовляли і піддавали так названому "забарвленню тотального препарату". Число секреторних одиниць на площі прибіл. 1.0 мм<sup>2</sup> служить кінцевою точкою (крім того, цей параметр також може варіюватися відповідно до вимог).

Як видно із Фіг. 5, комбіноване введення естрогену E1 і гестагену промегестону (R5020) стимулює утворення секреторних одиниць. Сполука - приклад 44 викликає залежне від дози інгібування зазначеного утворення в вибраному діапазоні доз. Коли сполуку - приклад 44 дають або винятково з гестагеном R5020, або винятково з естрогеном E1, відсутня індукція диференціації молочної залози, що значно відрізняється від групи, що отримує наповнювачі. Підсумовуючи слід вказати, що ці результати показують, що сполука - приклад 44 має залежну від дози антагоністичну дію на диференціацію молочної залози і не має будь-якого агоністичного, стимулюючого потенціалу на цей орган щура.

Приклад 157 (біодоступність у щура)

Визначення біодоступності після внутрішньошлункового застосування досліджуваних речовин проводили на самках щурів, що перебувають у свідомості, з масою тіла від мін. 0.2 кг до макс. 0.25 кг. Для цього, досліджувані речовини застосовували в розчиненому вигляді й для внутрішньовенного, і для внутрішньошлункового застосування, причому в сумісній кількості використовували сумісні солюбілізатори, такі як PEG400 і/або етанол.

а) Внутрішньовенне застосування:

Досліджувані речовини застосовували в дозі 0.5 - 1 мг/кг у вигляді швидко здійснюваної інфузії, здійснюваної 15 хвилин. В точки часу 2 хв, 8 хв, 15 хв (інфузії) та 5 хв, 15 хв, 30 хв, 45 хв, 1 год, 2 год, 4 год, 6 год, 8 год, 12 год, 16 год, 20 год, 24 год після закінчення інфузії, відбирали прибіл. 150 мкл проб крові через катетер із яремної вени. Літій-гепарин як антикоагулянт додавали до проб крові, та їх зберігали в холодильнику до тих пір, поки не знадобляться для подальшої обробки. Після центрифугування зразків впродовж 15 хв при 3000 об/хв, із супернатанта (плазми) відбирали аліквоту 100 мкл, і виконували осадження шляхом додавання 400 мкл холодного ACN або метанолу (абсолютного). Осаджені зразки виморожували впродовж ночі при -20 °C, потім знову центрифугували один раз впродовж 15 хв при 3000 об/хв, перед відбиранням 150 мкл прозорого супернатанта для визначення

концентрації. Для здійснення аналізу використовували Agilent 1200 ВЕРХ систему, сполучену з ВЕРХ/МС детектуванням.

Обчислення РК параметрів (використовуючи ПК програмне забезпечення для обчислення, наприклад WinNonLin<sup>®</sup>):  $CL_{\text{плазма}}$ : загальний кліренс із плазми досліджуваної речовини (в л/кг/год);  $CL_{\text{кров}}$ : загальний кліренс із крові досліджуваної речовини (в л/кг/год), де  $(CL_{\text{кров}} = CL_{\text{плазма}} \cdot C_K/C_P)$ ;  $V_{ss}$ : видимий обсяг розподілу в стаціонарному стані (в л/кг);  $t_{1/2}$ : час напівжиття в рамках заданого інтервалу (тут: термінальний  $t_{1/2}$ , в год);  $AUC_{\text{норм}}$ : площа під профілем концентрація в плазмі - час від точки часу "нуль", екстрапольованим до нескінченності, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в год\*кг/л);  $AUC_{(0-tn)\text{норм}}$ : інтегральна площа під профілем концентрація в плазмі - час від точки часу "нуль" до останньої точки часу, у якій піддається вимірюванню концентрація в плазмі, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в год\*кг/л);  $C_{\text{макс}}$ : максимальна концентрація досліджуваної речовини в плазмі (в мкг/л);  $C_{\text{макс,норм}}$ : максимальна концентрація досліджуваної речовини в плазмі, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в кг/л);  $C_K/C_P$ : співвідношення розподілу концентрацій в крові/плазмі.

#### б) Внутрішньошлункове застосування:

Досліджувані речовини застосовували для внутрішньошлункового введення голодним самкам щурів в дозі 2 - 5 мг/кг у вигляді болюса, використовуючи трубку для харчування. В точки часу 8 хв, 15 хв, 30 хв, 45 хв, 1 год, 2 год, 4 год, 6 год, 8 год, 12 год, 16 год, 20 год, 24 год, прибіл. 150 мкл проби крові відбирали через катетер із яремної вени. Літій-гепарин як антикоагулянт додавали до проб крові, та їх зберігали в холодильнику до тих пір, поки не знадобляться для подальшої обробки. Після центрифугування зразків впродовж 15 хв при 3000 об/хв, із супернатанта (плазми) відбирали аліквоту 100 мкл, і виконували осадження шляхом додавання 400 мкл холодного АСН або метанолу (абсолютного). Осаджені зразки виморожували впродовж ночі при -20 °С, потім центрифугували впродовж 15 хв при 3000 об/хв перед відбиранням 150 мкл прозорого супернатанта для визначення концентрації. Для здійснення аналізу використовували Agilent 1200 ВЕРХ систему, сполучену з ВЕРХ/МС детектуванням.

Обчислення РК параметрів (використовуючи ПК програмне забезпечення для обчислення, наприклад WinNonLin<sup>®</sup>):

$AUC_{\text{норм}}$ : площа під профілем концентрація в плазмі - час від точки часу "нуль", екстрапольованим до нескінченності, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в год\*кг/л);  $AUC_{(0-tn)\text{норм}}$ : інтегральна площа під профілем концентрація в плазмі - час від точки часу "нуль" до останньої точки часу, у якій піддається вимірюванню концентрація в плазмі, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в год\*кг/л);  $C_{\text{макс}}$ : максимальна концентрація досліджуваної речовини в плазмі (в мкг/л);  $C_{\text{макс,норм}}$ : максимальна концентрація досліджуваної речовини в плазмі, розділена на дозу, нормалізовану на масу тіла (в кг/л);  $t_{1/2}$ : час напівжиття в рамках заданого інтервалу (тут: термінальний  $t_{1/2}$ , в год);  $F_{\text{набл. \%}}$ : спостережувана біодоступність при пероральному введенні,  $AUC_{(0-tn)\text{норм}}$  після в/ш введення, розділена на  $AUC_{(0-tn)\text{норм}}$  після в/в застосування.  $T_{\text{макс}}$ : точка часу, у якій в плазмі вимірюють максимальну концентрацію досліджуваної речовини.

#### Приклади фармацевтичних композицій

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути перероблені як зазначено нижче в фармацевтичні препарати. Заявлені сполуки можуть вводитися у вигляді таблетки. Можливий склад такої таблетки може мати наступний вигляд:

Таблетка:

Склад:

100 мг сполуки прикладу 1, 50 мг лактози (моногідрату), 50 мг маісового крохмалю (природного), 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (від BASF, Людвігсхафен, Німеччина) і 2 мг стеарату магнію.

Маса таблетки 212 мг. Діаметр 8 мм, радіус опуклості 12 мм.

Одержання:

Суміш сполуки відповідно до винаходу, лактози і крохмалю гранулюють з 5 % розчином (мас./мас.) PVP у воді. Після сушіння, гранули змішують зі стеаратом магнію впродовж 5 хвилин. Цю суміш ущільнюють за допомогою звичайного таблеткового преса (див. вище опис форми таблетки). Як орієнтовне значення, для ущільнення використовують зусилля пресування 15 кН.

Рецепт, компоненти, кількість речовини і спосіб одержання можуть відхилятися від зазначених.

Заявлені сполуки також також можуть вводитися у вигляді суспензії для перорального застосування. Можливий склад такої суспензії може мати наступний вигляд:

Суспензія для перорального застосування

Склад:

1000 мг сполуки прикладу 1, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel® (ксантанова камедь від компанії FMC, Пенсильванія, США) і 99 г води.

Окрема доза, 100 мг сполуки відповідно до винаходу, є еквівалентною 10 мл пероральної суспензії.

Одержання:

Rhodigel суспендують в етанолі, та до суспензії додають сполуку відповідно до винаходу. При перемішуванні додають воду. Суміш перемішують впродовж прибіл. 6 год до тих пір, поки Rhodigel перестане набухати.

Рецепт, компоненти, кількість речовини і спосіб одержання можуть відхилятися від зазначених.

Заявлені сполуки також можуть вводитися у вигляді розчину для перорального застосування. Можливий склад такого розчину може мати наступний вигляд:

Розчин для перорального застосування:

Склад:

500 мг сполуки прикладу 1, 2.5 г полісорбату і 97 г поліетиленгліколю 400. Окрема доза, 100 мг сполуки відповідно до винаходу, є еквівалентною 20 г перорального розчину.

Одержання:

Сполуку відповідно до винаходу суспендують в суміші поліетиленгліколю і полісорбату при перемішуванні. Перемішування продовжують до тих пір, поки сполука відповідно до винаходу не розчиниться повністю.

Рецепт, компоненти, кількість речовини і спосіб одержання можуть відхилятися від зазначених.

Фігури

Фіг. 1A: Визначення печінкової естрогенності сполуки - прикладу 115 у порівнянні із SERM ралоксифеном і чистим антиестрогеном (SERD). У кожному випадку, рівні холестерину на день 0 (перед лікуванням) показують у порівнянні із рівнями холестерину на день 8 (після завершення лікування). У порівнянні із ралоксифеном, який стимулює помітне зниження рівня холестерину у всіх дозуваннях, у випадку сполуки - прикладу 115 це спостерігається тільки при високому дозуванні.

Фіг. 1B: Визначення печінкової естрогенності сполуки - прикладу 44 у порівнянні із SERM ралоксифеном. В кожному випадку рівні холестерину на день 0 (перед лікуванням) показують у порівнянні із рівнем холестерину на день 8 (після завершення лікування). У порівнянні із ралоксифеном, який стимулює помітне зниження рівня холестерину при всіх дозуваннях, у випадку сполук - прикладів 44 і 118 це спостерігається тільки при високому дозуванні.

Фіг. 2A: Дослідження сполук із прикладу 115 на моделі ендометріозу щурів при дозуваннях від 0.1 мг/кг до 1 мг/кг. Показані середні розміри ушкоджень на тварину перед початком лікування (в кожному випадку коробчаста діаграма ліворуч) і середні розміри ушкоджень через 28 днів лікування (в кожному випадку коробчаста діаграма праворуч). При дозуванні 1 мг/кг спостерігається, у порівнянні із групою, що отримує наповнювачі, значне зменшення розмірів ушкоджень в результаті лікування.

Фіг. 2B: Дослідження сполуки із прикладу 44 на моделі ендометріозу щурів при дозуваннях від 0.3 мг/кг до 10 мг/кг. Показані середні розміри ушкоджень на тварину перед початком лікування (в кожному випадку коробчаста діаграма ліворуч) і середні розміри ушкоджень через 28 днів лікування (в кожному випадку коробчаста діаграма праворуч). Виходячи із дозування 1 мг/кг, можна спостерігати значне зменшення розміру ураження, у порівнянні із розмірами ушкоджень перед і після лікування.

Фіг. 2C: Дослідження сполуки із прикладу 44 на моделі ендометріозу щурів при дозуваннях від 0.3 мг/кг до 13 мг/кг в незалежному експерименті, наприклад 2C. Показано відносна зміна розмірів ушкоджень на групу, що піддається лікуванню, порівняння до і після лікування (всі три дозування приводять до значного зменшення ураження).

Фіг. 2D: Рівень естрадіолу у тварин із експерименту, показаного на 2C, що отримували лікування. Показано рівень естрадіолу крові відповідних груп доз, сортованих за тижнями. Пунктирна лінія представляє рівень естрадіолу, описаний від час еструсу у щура. Жодна із груп, що одержували лікування сполукою - прикладом 44 у встановлених дозуваннях не показує рівні вище або нижче рівнів естрадіолу, що зустрічаються в природі (характеризованих пунктирними лініями).

Фіг. 3A: Захисна дія на кістки (густина трабекулярної речовини кістки в дистальному відділі великої гомілкової кістки). Сполука - приклад 44 показує, у порівнянні із тваринами після



оварієктомії, помітне збереження кісткової маси, вже починаючи з дозування 1 мг/кг. o = статистично значима відмінність від OVX контролю, e = статистично значима відмінність від OVX + E2, s = статистично значима відмінність від OVX + SERM (ралоксифен)

Фіг. 3B: Дія на масу матки. В досліджуваних дозуваннях, сполука - приклад 44 показує, у порівнянні із естрадіолом і контролем SERM, тільки мінімальну утеротропну дію. o = статистично значима відмінність від OVX контролю, e = статистично значима відмінність від OVX + E2, s = статистично значима відмінність від OVX + SERM (ралоксифен).

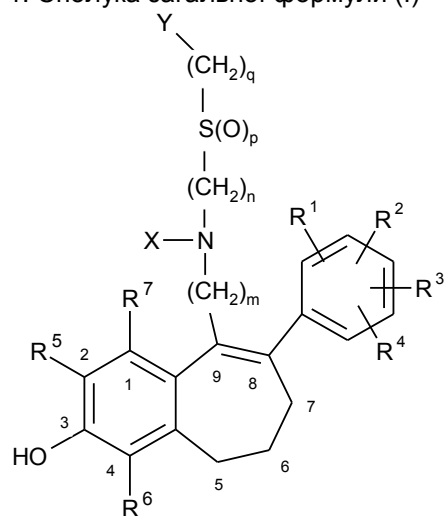
Фіг. 4A: Дія на масу матки дорослих, гормонально інтактних самок щурів при тривалому застосуванні. В досліджуваних дозах, сполука - приклад 44 показувала залежне від дози зниження після перорального застосування. У порівнянні із SHAM контролем (імітація операції без видалення яєчників), це зниження є статистично значимим (зазначено "sss") при дозуваннях 3 мг/кг і 10 мг/кг. Тварини після оварієктомії (OVX) показували значне зниження маси матки, як й очікувалося. Пунктирні лінії показують відносну масу матки в SHAM контрольній групі (верху) і відносну масу матки після оварієктомії (OVX) (знизу).

Фіг. 4B: Дія на густину маси трабекулярної речовини кістки в дистальному відділі великої гомілкової кістки у тваринах із Фіг. 4A після лікування сполукою - прикладом 44 впродовж 2 місяців. Показана відносна зміна густини кісткової маси впродовж періоду експерименту. 100 % відповідає відсутності збільшення або зменшення густини кісткової маси, значення нижче 100 % відповідають зменшенню, значення вище 100 % відповідають збільшенню цього параметра. Тварини після оварієктомії показували, після 2 місяців, зменшення густини кісткової маси, як й очікувалося (значне, у порівнянні із SHAM контролем, (зазначено "sss"). Несподівано, сполука - приклад 44 не показувала значного зменшення густини кісткової маси у жодному із досліджуваних дозувань (при 1 мг/кг спостерігається найменш значна відмінність від SHAM контролю, внаслідок того, що в SHAM групі спостерігається незначне збільшення кісткової маси впродовж періоду експерименту). Пунктирні лінії уточнюють зменшення густини кісткової маси внаслідок оварієктомії (знизу) або збереження кісткової маси на 100 % (зверху).

Фіг. 5: Дія на диференціацію молочної залози у молодого щура. Число секреторних одиниць молочної залози на квадратний міліметр показано як кінцева точка. Лікування молодих, підданих оварієктомії щурів, естрогеном E1 і гестагеном R5020 приводить до індукції диференціації молочної залози (порівн. носій з E1 + R5020). Комбіноване введення E1 і R5020 і збільшення дозувань сполуки - прикладу 44 може привести до залежного від дози зменшення цієї дії (порівн. E1 + R5020 з зафарбованими сірим кольором барами, розташованими безпосередньо поруч). Введення сполуки - прикладу 44 або винятково з гестагеном R5020 або винятково з естрогеном не показувало будь-якої агоністичного, індукуючого потенціалу (порівн. носій з двома барами, розташованими праворуч).

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

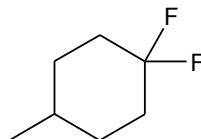
##### 1. Сполука загальної формули (I)



у якій

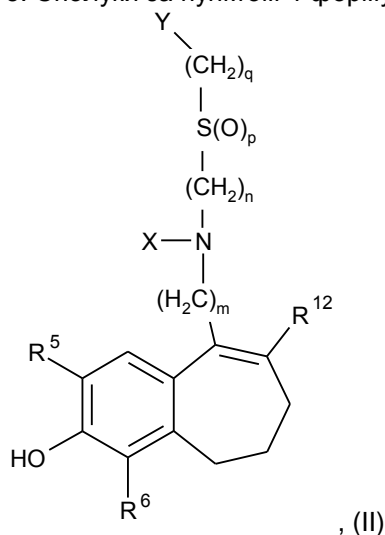
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник, що вибраний із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$ , означає фтор,

- $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  незалежно один від одного означають водень, фтор, хлор, бром, метил, етил, трифторметил або нітрил,  
 X вибирають із групи, що включає Н,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $S(O)_2$ -,  $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть  
 5 бути заміщені один раз, два рази або багато разів за допомогою -ОН, галогену, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, - $C_1$ - $C_6$ -галогеналкокси, - $C_1$ - $C_6$ -алкокси, -C(O)ОН, -C(O)OC $_1$ - $C_6$ -алкілу або -C(O)Обензилу, і у яких, необов'язково, атоми водню також можуть бути замінені на атоми дейтерію,  
 $R^8$  і  $R^9$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений  
 10 галогеном або дейтерієм,  
 $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, феніл або бензил, необов'язково заміщений галогеном або дейтерієм,  
 Y означає перфторований або частково фторований - $C_1$ - $C_4$ -алкіл або перфторований або частково фторований  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,  
 15 m означає 4, 5, 6 або 7,  
 n означає 2, 3, 4, 5 або 6,  
 p означає 0, 1 або 2,  
 q означає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,  
 і її солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.  
 20 2. Сполука за пунктом 1, в якій  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  або  $R^7$  незалежно один від одного означають водень або фтор, де принаймні один замісник з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  означає фтор.  
 X вибирають із групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $S(O)_2$ -,  
 $C_1$ - $C_6$ -алкілкарбоніл-, феніл- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, які необов'язково можуть бути заміщені один раз, два  
 25 рази або багато разів за допомогою -ОН, галогену, дейтерію, -CN, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -N(R<sup>10</sup>)C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, алкокси, -C(O)ОН, -C(O)OC $_1$ - $C_6$ -алкілу або C(O)Обензилу,  
 $R^8$  і  $R^9$  означають  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або бензил,  
 $R^{10}$  і  $R^{11}$  означають водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або бензил,  
 Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> або - $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл з 2-4 атомами фтору,  
 30 m означає 4, 5 або 6,  
 n означає 2, 3, 4, 5 або 6,  
 p означає 0, 1 або 2,  
 q означає 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6,  
 і її солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.  
 35 3. Сполука за пунктом 2, в якій  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, причому повинно міститися не менше одного і не більше двох атомів фтору,  
 $R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор,  
 $R^7$  означає водень,  
 40 X вибирають із групи, що включає водень, - $C_1$ - $C_4$ -алкіл, циклопропіл-, які необов'язково можуть бути один раз заміщені за допомогою -ОН, -CN, метокси, -C(O)ОН, -C(O)OCH<sub>3</sub> або -C(O)Обензилу або один раз або багато разів за допомогою -F або дейтерію, або X вибирають із метил-S(O)<sub>2</sub>- або метилкарбоніл-,



- Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або  
 45 m означає 5 або 6,  
 n означає 3, 4 або 5,  
 p означає 0, 1 або 2,  
 q означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5,  
 і її солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.  
 50 4. Сполука за пунктом 3, в якій  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно один від одного означають водень або фтор, причому повинно міститися не менше одного і не більше двох атомів фтору,  
 $R^5$  і  $R^6$  незалежно один від одного означають водень або фтор, за умови, що  $R^5$  і  $R^6$  одночасно не означають фтор,  
 55 X означає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, необов'язково заміщений дейтерієм,  
 Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, 4,4-дифторциклогексил,

m означає 5 або 6,  
 n означає 3 або 4,  
 p означає 1 або 2,  
 q означає 2, 3, 4 або 5,  
 або в окремому випадку, в якому Y означає 4,4-дифторциклогексил,  
 q означає 0 або 1,  
 і її солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.  
 5. Сполуки за пунктом 4 формули (II)



- у якій  
 R<sup>12</sup> означає 3,5-дифторфеніл-, 3,4-дифторфеніл-, 2,4-дифторфеніл-, 4-фторфеніл,  
 R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> незалежно один від одного означають водень або фтор, де R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> одночасно не  
 означають фтор,  
 X означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, необов'язково заміщений дейтерієм,  
 Y означає -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, 4,4-дифторциклогексил,  
 m означає 6,  
 n означає 3 або 4,  
 p означає 1 або 2,  
 q означає 2, 3, 4 або 5,  
 або в окремому випадку, в якому Y означає 4,4-дифторциклогексил, q означає 0 або 1,  
 та їх солі, сольвати або сольвати солей, включаючи всі кристалічні модифікації.  
 6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-5, вибрана з групи, що включає:  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]бутил}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-  
 дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-  
 дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-  
 дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфініл]пропіл}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-  
 6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-  
 трифторпропіл)сульфініл]пропіл}аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
 8-(3,5-дифторфеніл)-9-[6-[(2-гідрокси-2-метилпропіл){3-[(3,3,3-  
 трифторпропіл)сульфоніл]пропіл}аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{5-[(3,3,3-трифторпропіл)сульфоніл]пентил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
5 8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
10 8-(2,5-дифторфеніл)-9-[6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
2-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-[(2-гідроксіетил)(4-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}бутил)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
15 8-(4-фторфеніл)-9-[6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метил{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
2-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
({6-[8-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-9-іл]гексил}{3-[(5,5,5-трифторпентил)сульфоніл]пропіл}аміно)ацетонітрил,  
20 2-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-[(2-гідроксіетил)(3-{[3,4,4,4-тетрафтор-3-(трифторметил)бутил]сульфоніл}пропіл)аміно]гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,5-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
25 9-[6-[(4-[(4,4-дифторциклогексил)сульфоніл]бутил)(метил)аміно]гексил]-2-фтор-8-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(3,3,4,4,4-пентафторбутил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
30 8-(2,4-дифторфеніл)-9-[6-(метил{4-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфоніл]бутил}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(6,6,6-трифторгексил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол,  
35 4-фтор-8-(4-фторфеніл)-9-[6-(метил{3-[(4,4,4-трифторбутил)сульфоніл]пропіл}аміно)гексил]-6,7-дигідро-5Н-бензо[7]анулен-3-ол.
7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6 для лікування і/або профілактики захворювань.  
8. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1-6 для одержання лікарського засобу для лікування і/або профілактики захворювань.  
40 9. Сполука формули (I) за будь-яким із пунктів 1-6 для застосування в способі індукції овуляції, для інгібування дозрівання сперми, для полегшення симптомів андропаузи і менопаузи, тобто для замісної терапії чоловічими і жіночими статевими гормонами, для запобігання або профілактики і для лікування порушень, що супроводжують дисменорею, дисфункціональних маткових кровотеч, акне, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії і гіперліпідемії, атеросклерозу, проліферації артеріальних гладком'язових клітин, респіраторного дистрес-синдрому немовлят, первинної легеневої гіпертензії, остеопорозу, втрати кісткової маси у жінок в постменопаузі, у жінок після гістероектомії або у жінок, що отримували лікування ЛГРФ-агоністами або -антагоністами, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин (також у жінок в пременопаузі), наприклад карциноми молочної залози або ендометрія, безплідності, хвороб передміхурової залози, захворювань молочної залози з доброякісним перебігом, наприклад мастопатії, удару, хвороби Альцгеймера і інших захворювань центральної нервової системи, які пов'язані з клітинною смертю нейронів.  
10. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1-6 для одержання лікарського засобу для індукції овуляції, для інгібування дозрівання сперми, для полегшення симптомів андропаузи і менопаузи, тобто для замісної терапії чоловічими і жіночими статевими гормонами, для запобігання або профілактики і для лікування порушень, що супроводжують дисменорею, дисфункціональних маткових кровотеч, акне, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії і гіперліпідемії, атеросклерозу, проліферації артеріальних гладком'язових клітин, респіраторного дистрес-синдрому немовлят, первинної легеневої гіпертензії, остеопорозу, втрати кісткової маси у жінок в постменопаузі, у жінок після гістероектомії або у



жінок, що отримували лікування ЛГРФ-агоністами або -антагоністами, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин (також у жінок в пременопаузі), наприклад карциноми молочної залози або ендометрія, безплідності, хвороб передміхурової залози, захворювань молочної залози з доброякісним перебігом, наприклад мастопатії, удару, хвороби Альцгеймера і інших захворювань центральної нервової системи, які пов'язані з клітинною смертю нейронів.

11. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-6 в комбінації із іншою активною речовиною, зокрема з ЛГРФ-аналогами, для лікування ендометріозу.

12. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-6 в комбінації із інертним, нетоксичним, фармацевтично придатним наповнювачем.

13. Лікарський засіб за пунктом 11 або 12 для індукції овуляції, для інгібування дозрівання сперми, для полегшення симптомів андропаузи і менопаузи, тобто для замісної терапії чоловічими і жіночими статевими гормонами, для запобігання або профілактики і для лікування порушень, що супроводжують дисменорею, дисфункціональних маткових кровотеч, акне, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії і гіперліпідемії, атеросклерозу, проліферації артеріальних гладком'язових клітин, респіраторного дистрес-синдрому немовлят, первинної легеневої гіпертензії, остеопорозу, втрати кісткової маси у жінок в постменопаузі, у жінок після гістероектомії або у жінок, що отримували лікування ЛГРФ-агоністами або -антагоністами, ревматоїдного артриту, хвороби Альцгеймера, ендометріозу, міом, гормонозалежних пухлин (також у жінок в пременопаузі), наприклад карциноми молочної залози або ендометрія, безплідності, хвороб передміхурової залози, захворювань молочної залози з доброякісним перебігом, наприклад мастопатії, удару, хвороби Альцгеймера і інших захворювань центральної нервової системи, які пов'язані з клітинною смертю нейронів.

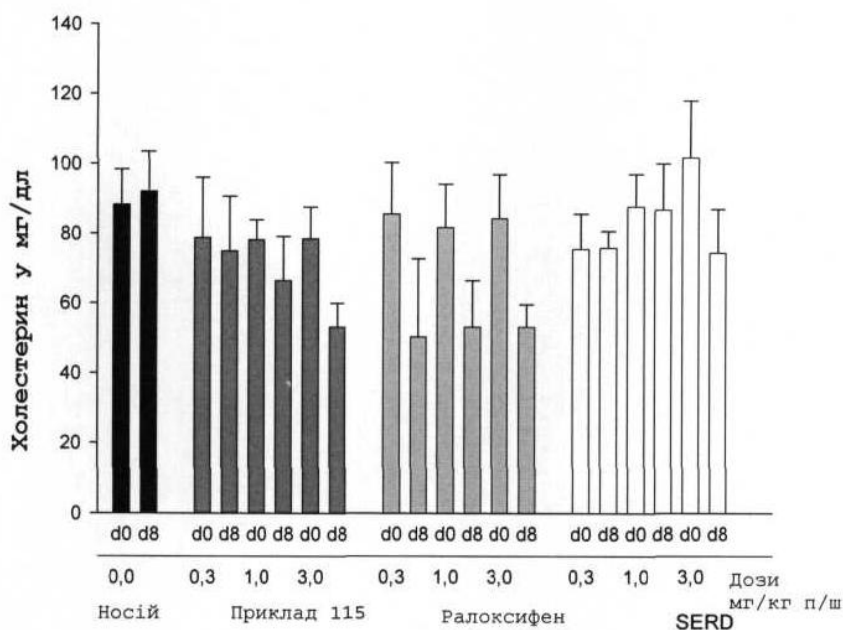
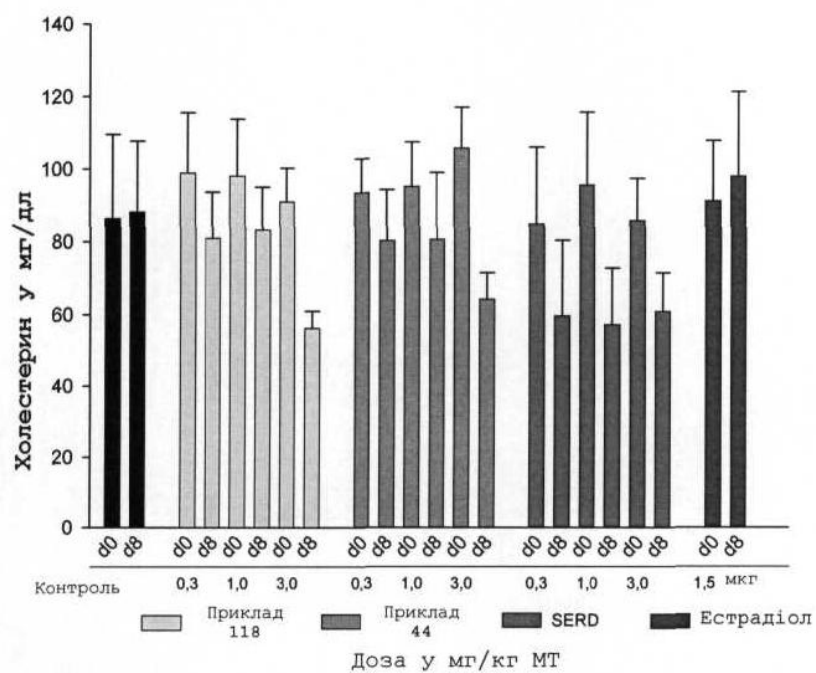
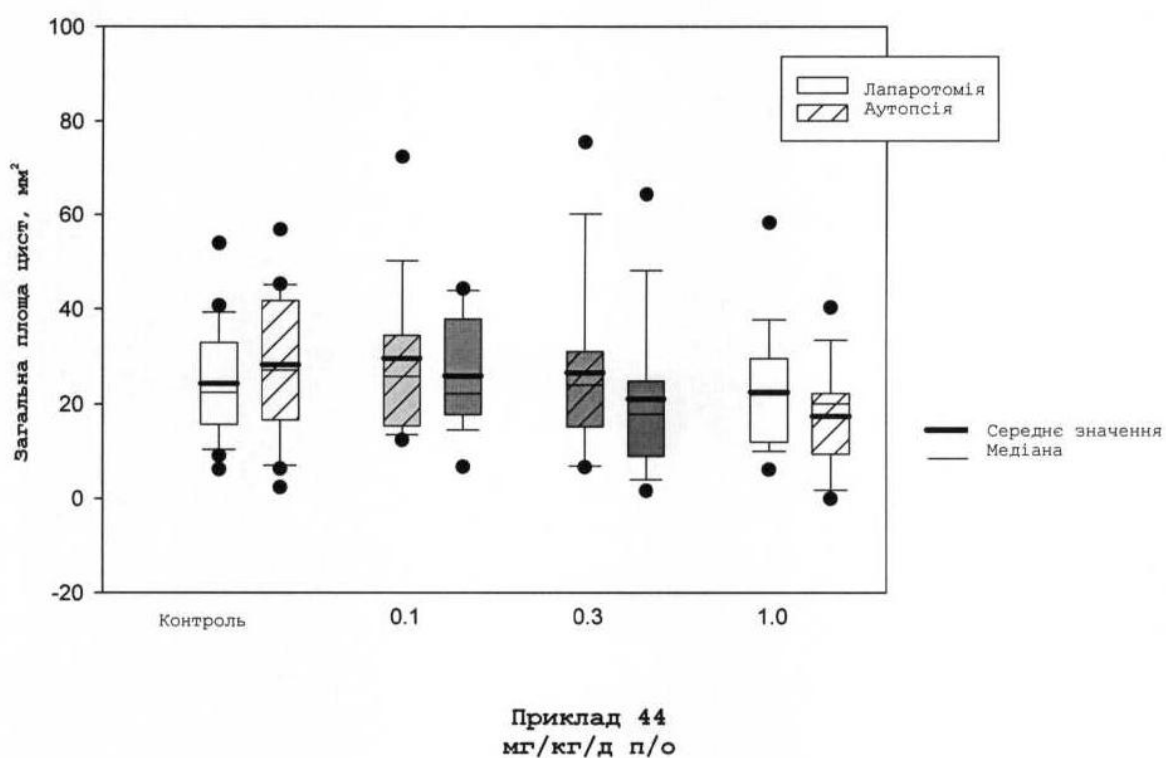


Fig.1A



Фіг.1В



Фіг.2А

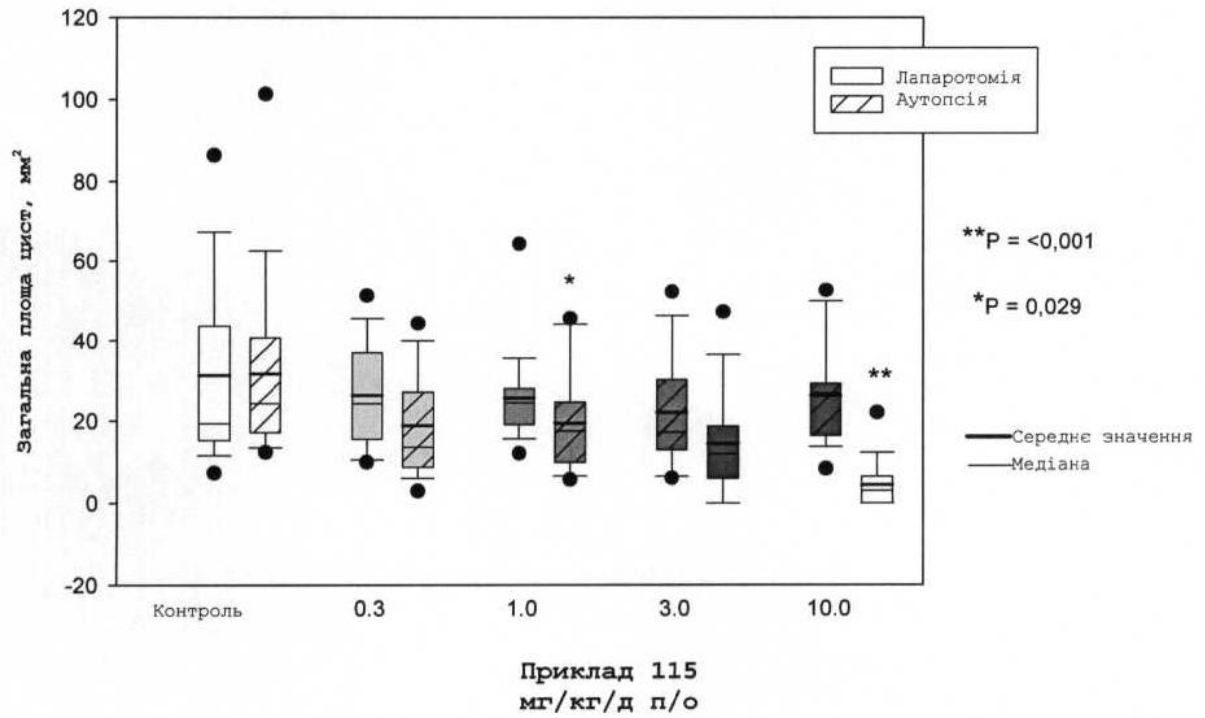
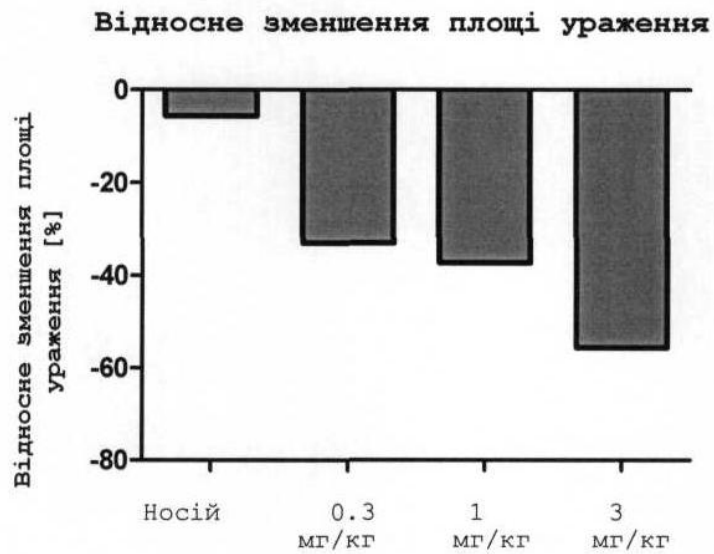


Fig.2B



Приклад 44 модель ендометріозу на щурах

Fig.2C

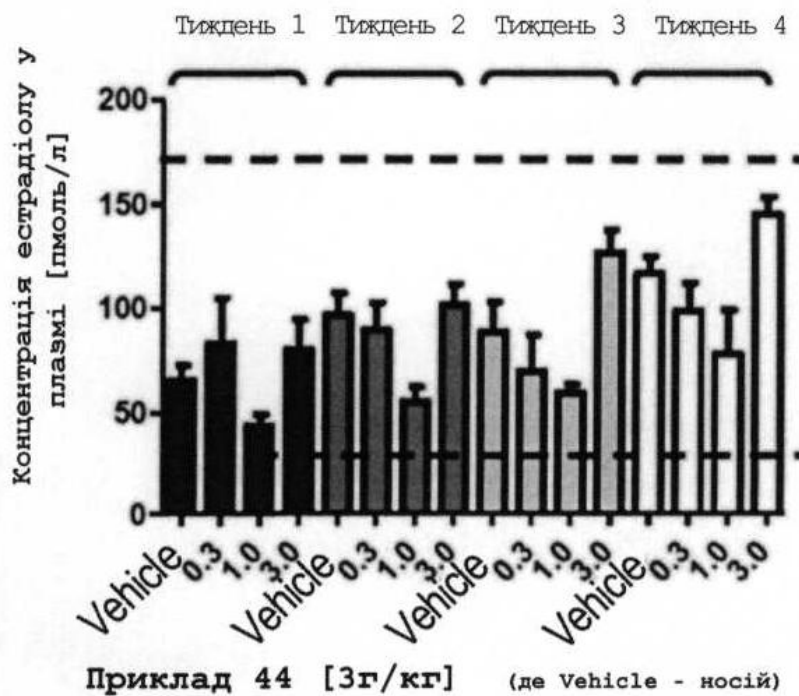
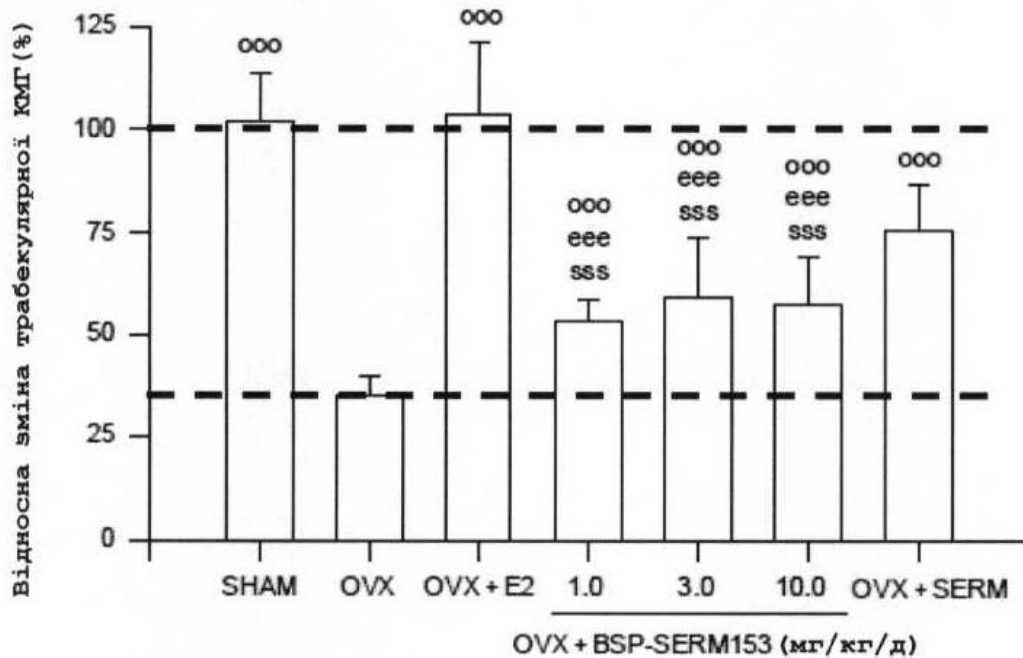


Fig.2D



Пр. 44

Fig.3A

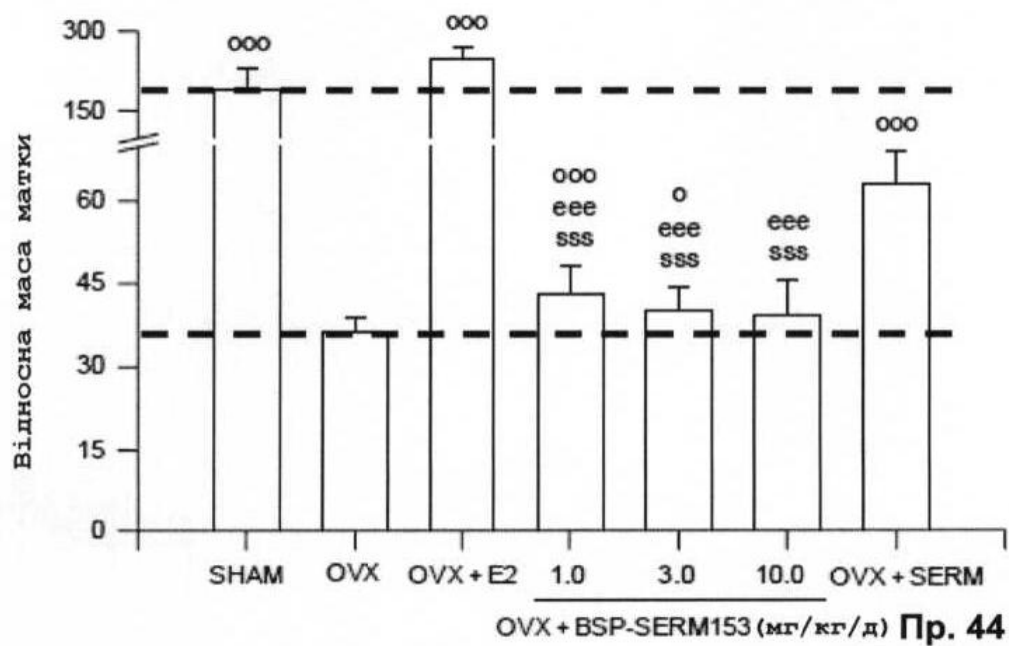


Fig.3B

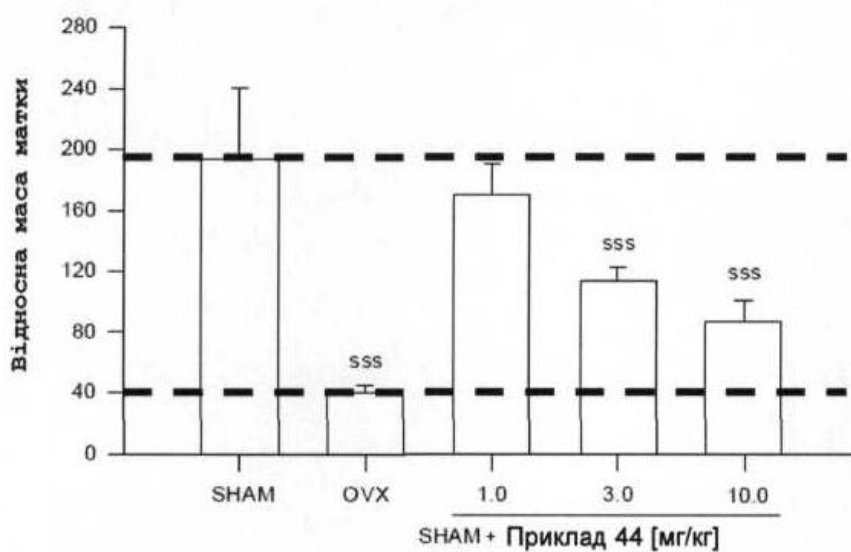
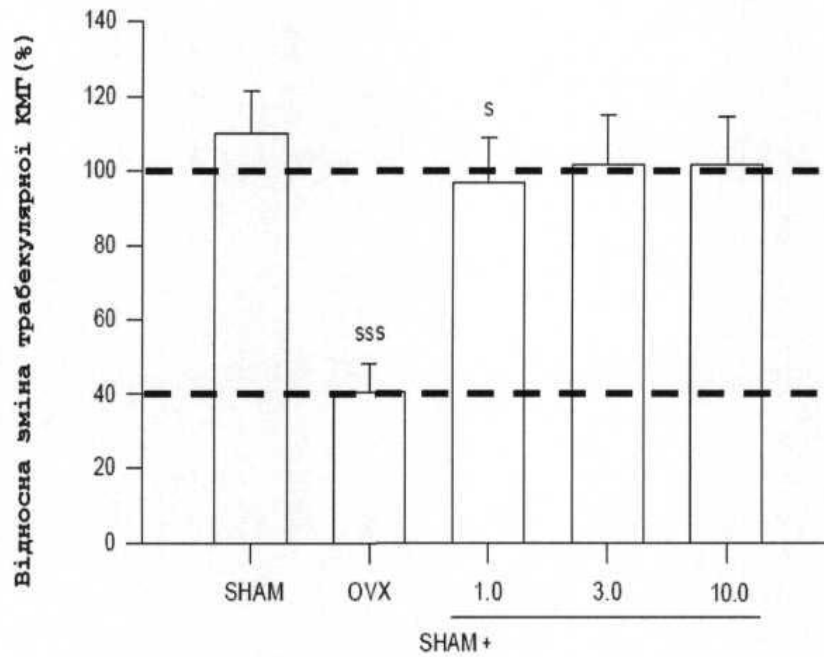
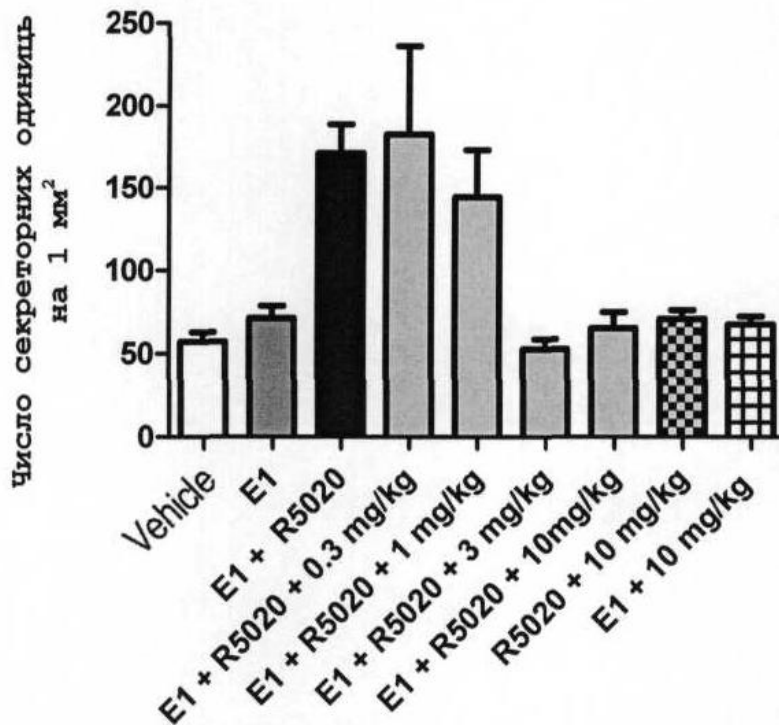


Fig.4A



Фіг.4В

**Дія на диференціацію молочної залози у молодого щура**



Сполука-приклад 44 (де Vehicle - носій, mg/kg - мг/кг)

Фіг.5

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601