(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0036837**

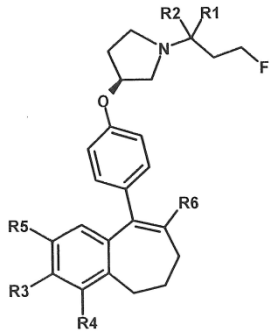
(51)[7] **C07D 403/12**; A61K 31/4025; A61P 35/00; C07D 207/12; C07D 471/04; C07D 405/12; C07D 413/12; C07D 417/12; A61K 31/40; C07D 401/12

(13) **B**

(21) 1-2018-04039
(22) 14/02/2017
(86) PCT/EP2017/053282 14/02/2017
(87) WO2017/140669 A1 24/08/2017
(30) 16305174.1 15/02/2016 EP
(45) 25/09/2023 426
(43) 25/01/2019 370A
(73) SANOFI (FR)
54, rue La Boétie, 75008 Paris, France
(72) BOUABOULA Monsif (FR); BROLLO Maurice (FR); CERTAL Victor (FR); ELAHMAD Youssef (FR); FILOCHE-ROMMÉ Bruno (FR); HALLEY Frank (FR); MCCORT Gary (FR); SCHIO Laurent (FR); TABART Michel (FR); TERRIER Corinne (FR); THOMPSON Fabienne (FR).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANULEN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó R1 và R2 là nguyên tử hydro hoặc đơteri; R3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm -COOH, nhóm -OH hoặc nhóm $-OPO(OH)_2$; R4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo; R5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm -OH, trong đó ít nhất một trong số R3 hoặc R5 không phải là nguyên tử hydro; khi R3 là nhóm -COOH, -OH hoặc $-OPO(OH)_2$, thì R5 là nguyên tử hydro- khi R5 là nhóm -OH, thì R3 và R4 là nguyên tử hydro; và R6 được chọn từ nhóm phenyl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) làm thuốc và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất 6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen được thế mới, quy trình điều chế chúng, cũng như là sử dụng chúng để điều trị, cụ thể là làm chất chống ung thư thông qua sự đối kháng chọn lọc và sự làm thoái biến của thụ thể estrogen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ Thể Estrogen (Estrogen Receptor - ER) thuộc siêu họ thụ thể steroit/nhân tham gia vào quá trình điều hòa biểu hiện gen sinh vật nhân chuẩn, sự tăng sinh và sự biệt hóa tế bào ở mô đích. ER có hai dạng: thụ thể estrogen alpha (ERα) và thụ thể estrogen beta (ERβ) lần lượt được mã hóa bởi các gen ESR1 và ESR2. ERα và ERβ là các yếu tố phiên mã được hoạt hóa bằng phối tử mà được hoạt hóa bằng hormon estrogen (estrogen hiệu lực nhất được sản xuất trong cơ thể là 17β-estrađiol). Khi không có hormon, ER phần lớn nằm trong bào tương của tế bào. Khi hormon estrogen liên kết với ER, ER di chuyển từ bào tương vào nhân tế bào, tạo thành đime và sau đó liên kết với các trình tự hệ gen cụ thể gọi là Yếu Tố Đáp Ứng Estrogen (Estrogen Response Element - ERE). Phức hợp ADN/ER tương tác với các chất đồng điều hòa để điều biến sự phiên mã của gen đích.

ERα được biểu hiện chủ yếu ở mô phân sinh chẳng hạn như mô tử cung, mô buồng trứng, mô vú, mô xương và mô mỡ trắng. Việc truyền tín hiệu ERα bất thường dẫn đến sự phát triển của nhiều bệnh, chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh chuyển hóa và tim mạch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh viêm và chứng loãng xương.

ERα được biểu hiện ở không nhiều hơn 10% biểu mô vú bình thường nhưng xấp xỉ 50-80% khối u vú. Khối u vú có hàm lượng ERα cao được phân loại là khối u vú dương tính ERα. Vai trò gây bệnh của estrogen trong bệnh ung thư vú được xác minh rõ và sự điều biến của việc truyền tín hiệu ERα vẫn là cơ sở chính của việc điều trị bệnh ung thư vú đối với phần lớn khối u vú dương tính ERα. Hiện nay, một vài chiến lược để ức chế trục estrogen trong bệnh ung thư vú tồn tại, bao gồm: 1- phong bế sự tổng hợp estrogen bằng chất ức chế aromataza mà được sử dụng để điều trị bệnh nhân ung thư vú dương tính ERα sớm và tiến

triển; 2- gây đối kháng phối tử estrogen liên kết với ERα bằng tamoxifen mà được dùng để điều trị bệnh nhân ung thư vú dương tính ERα ở cả điều kiện trước mãn kinh và sau mãn kinh; 3- gây đối kháng và điều hòa giảm hàm lượng ERα bằng fulvestrant, mà được dùng để điều trị bệnh ung thư vú ở bệnh nhân đã tiến triển dù đã có các liệu pháp nội tiết chẳng hạn như các chất ức chế tamoxifen hoặc aromataza.

Mặc dù các liệu pháp nội tiết này đã góp phần to lớn vào việc làm giảm sự phát triển ung thư vú, khoảng hơn một phần ba bệnh nhân dương tính ERα thể hiện tính kháng một lần nữa hoặc phát triển tính kháng theo thời gian đối với các liệu pháp hiện hành. Một vài cơ chế đã được mô tả để giải thích tính kháng đối với các liệu pháp hormon này. Ví dụ, sự nhạy cảm quá mức của ERα với hàm lượng estrogen thấp trong việc điều trị bằng chất ức chế aromataza, sự chuyển đổi của tác dụng tamoxifen từ tác dụng đối kháng thành tác dụng chủ vận trong việc điều trị tamoxifen hoặc nhiều con đường truyền tín hiệu thụ thể yếu tố sinh trưởng. Gần đây, các đột biến tập nhiễm trong ERα xảy ra sau khi bắt đầu liệu pháp hormon có thể đóng vai trò trong sự thất bại điều trị và sự tiến triển ung thư. Các đột biến nhất định trong ERα, cụ thể là các đột biến được xác định ở trong Miền Liên Kết Phối Tử (Ligand Binding Domain - LBD), dẫn đến khả năng liên kết với ADN khi không có phối tử và mang lại sự không phụ thuộc hormon trong tế bào chứa thụ thể đột biến này.

Hầu hết các cơ chế kháng liệu pháp nội tiết được xác định dựa trên hoạt tính phụ thuộc ERα. Một trong các chiến lược mới để chống lại tính kháng này là làm ngừng việc truyền tín hiệu ERα bằng cách loại bỏ ERα khỏi tế bào khối u bằng cách sử dụng chất làm thoái biến Thụ Thể Estrogen Chọn Lọc (SERD). Dữ liệu lâm sàng và tiền lâm sàng cho thấy rằng số lượng đáng kể của các con đường kháng có thể bị phá vỡ bằng cách sử dụng SERD.

Vẫn có nhu cầu tạo ra SERD có hiệu quả gây thoái biến tốt.

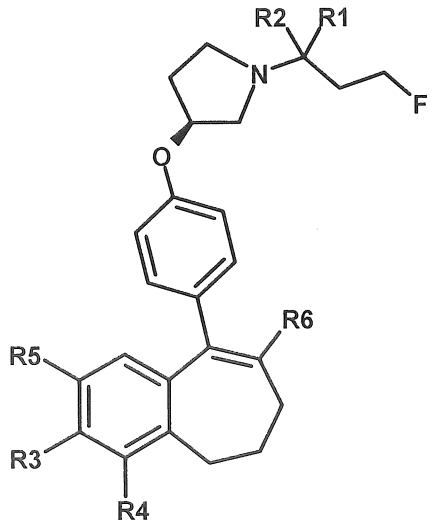
G.M. Anstead *và cộng sự* đã mô tả 2,3-điarylinđen và 2,3-diarylindenon làm chất gắn của thụ thể estrogen (Journal of Medicinal Chemistry, 1988, Vol. 31, No. 7, p. 1316-1326).

R. McCague *và cộng sự* đã mô tả chất tương tự của (Z)- và (E)-4-hydroxytamoxifen và đã thử nghiệm ái lực liên kết của chúng với thụ thể estrogen (Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 31, No. 7, p. 1285-1290).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có thể gây đối kháng và làm thoái biến chọn lọc thụ thể estrogen (hợp chất SERD), để sử dụng trong điều trị ung thư.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

- R1 và R2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử đơteri;
- R3 là nguyên tử hydro, nhóm -COOH, nhóm -OH hoặc nhóm -$OPO(OH)_2$;
- R4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- R5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm -OH;
- trong đó:
  - o ít nhất một trong số R3 hoặc R5 không phải là nguyên tử hydro;
  - o khi R3 là nhóm -COOH, nhóm -OH hoặc nhóm -$OPO(OH)_2$, thì R5 là nguyên tử hydro;
  - o khi R5 là nhóm -OH, thì R3 và R4 là nguyên tử hydro;
- R6 được chọn từ:
  - ▪ nhóm phenyl hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, các nhóm

phenyl và heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh; hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo;

- nhóm xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có chứa từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, các nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ:

nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

Hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, cụ thể hơn là một nguyên tử cacbon bất đối xứng trên nhóm pyrolydinyl. Do đó chúng có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân đối ảnh. Các chất đồng phân đối ảnh này tạo thành một phần của sáng chế. Cụ thể là, cacbon 3 của nhóm pyrolidinyl liên kết với nguyên tử oxy có công thức (I) có thể ở cấu hình tuyệt đối (R) hoặc (S). Cacbon 3 của nhóm pyrolidinyl có lợi là ở cấu hình tuyệt đối (S).

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể ở dạng chất hỗ biến và là một phần của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng bazơ, axit, ion lưỡng tính hoặc muối cộng axit hoặc bazơ. Các muối cộng, bazơ, axit và ion lưỡng tính này thành một phần của sáng chế. Do đó, sáng chế đề cập đến, *không kể những cái khác*, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng.

Các muối này có thể được điều chế với axit hoặc bazơ dược dụng, mặc dù muối của axit hoặc bazơ khác hữu dụng, ví dụ, để tinh chế hoặc tách hợp chất có công thức (I) cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Trong sáng chế, các thuật ngữ dưới đây có định nghĩa sau đây trừ khi có chỉ dẫn khác trong toàn bộ bản mô tả này:

- nguyên tử halogen: nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot;

- oxo: nhóm "=O";

- nhóm xyano: nhóm "-C≡N";

- nhóm amin: nguyên tử nitơ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl;

- nhóm amit: nhóm -C(O)NH_2 trong đó nguyên tử nitơ có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl;

- nhóm silan: nguyên tử silic được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl;

- nhóm alkyl: nhóm béo dựa trên hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có chứa, trừ khi có chỉ dẫn khác, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (được gọi là "(C_1-C_6)-alkyl"). Ví dụ như, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm metyl, etyl, propyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl và isohexyl, và dạng tương tự;

- nhóm alkoxy: nhóm -O-alkyl trong đó nhóm alkyl như đã xác định ở trên. Ví dụ như, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy mạch thẳng, bậc hai hoặc bậc ba, isobutoxy, pentoxy hoặc hexoxy, và dạng tương

tự;

- nhóm xycloalkyl: nhóm alkyl mạch vòng có chứa, trừ khi có chỉ dẫn khác, từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, no hoặc chưa no một phần và không được thế hoặc được thế. Ví dụ như, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexen, và dạng tương tự;

- nhóm heteroxycloalkyl: nhóm alkyl mạch vòng có chứa, trừ khi có chỉ dẫn khác, từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại chẳng hạn như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh. Nguyên tử nitơ này có thể được thế bằng nguyên tử oxy để tạo thành liên kết -N-O. Liên kết -N-O này có thể ở dạng N-oxit ($-N^+-O^-$). Nhóm heteroxycloalkyl này có thể là no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế và có thể là đơn vòng hoặc hai vòng.

Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydropyran, tetrahydropyran, và dạng tương tự.

Nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có nghĩa là: nhóm phenyl dung hợp với nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng như xác định ở trên. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl hai vòng, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm tetrahydroquinolinyl, indolinyl, benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl, dihydrobenzoxazinyl, benzofuranyl, tất cả được thế tùy ý như chỉ ra ở trên, và dạng tương tự.

- Nhóm heteroaryl: nhóm thơm vòng chứa từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, chẳng hạn như nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Nguyên tử nitơ này có thể được thế bằng nguyên tử oxy để tạo thành liên kết –N-O. Liên kết -N-O này có thể ở dạng N-oxit ($-N^+-O^-$). Nhóm heteroaryl này có thể là đơn vòng hoặc hai vòng. Ví dụ về nhóm heteroaryl là, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở: nhóm isoxazol, pyridin, pyrimidin, benzotriazol, benzoxazol, pyrolo[2,3-b]pyridin, benzimidazol, benzoxadiazol, benzothiazol, benzothiadiazol, benzofuran, indol, quinolyl, indazol, benzisoxazol, benzisothiazol và dạng tương tự;

- Ion lưỡng tính: phân tử trung tính tổng thể có điện tích dương và âm và có nhóm

axit và nhóm bazơ. Ví dụ như, có thể kể đến, nhưng không giới hạn ở hợp chất theo sáng chế có R3 mà là nhóm -COOH hoặc nhóm -$OPO(OH)_2$.

Theo một phương án, trong hợp chất có công thức (I), R1 và R2 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R1 và R2 là nguyên tử đơteri.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R3 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R3 là nhóm -COOH.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R3 là nhóm -OH.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R3 là nhóm -COOH hoặc nhóm -OH.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R3 là nhóm -$OPO(OH)_2$.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R4 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R4 là nguyên tử flo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R5 là nguyên tử hydro.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R5 là nhóm -OH.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I) R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến

5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh; hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo.

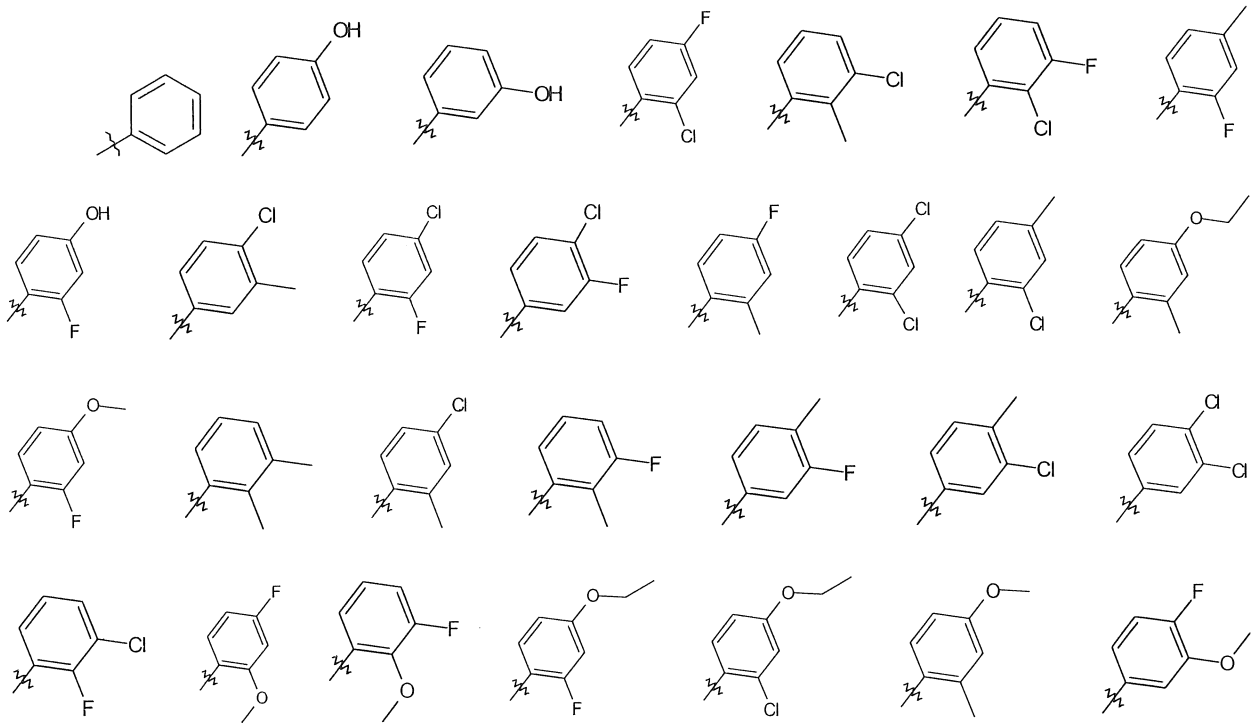
Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo.

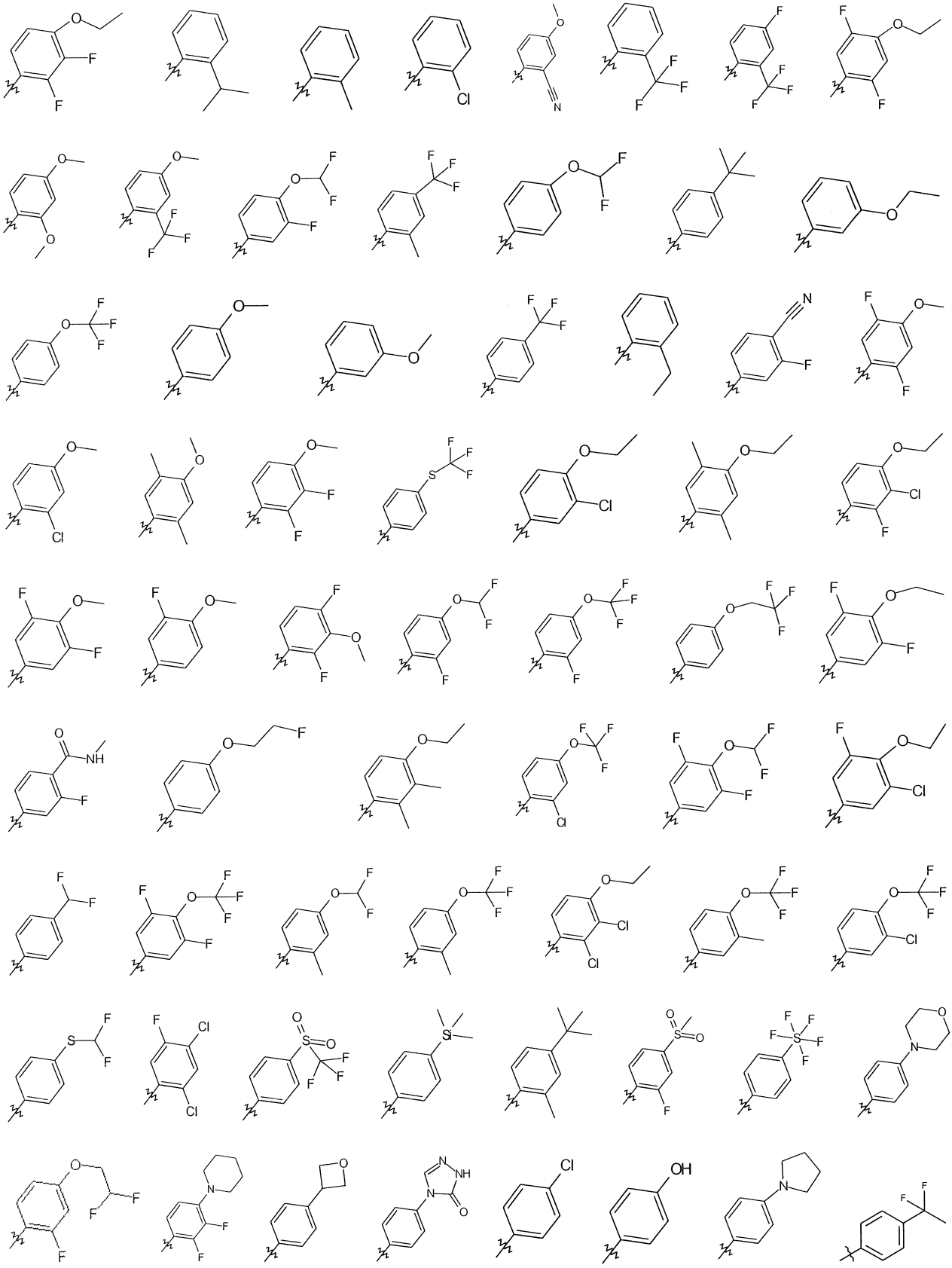
Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_3)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_3)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_3)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_3)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_3)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_3)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2)

nhóm (C_1-C_3)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm metyl; nhóm etyl; nhóm isopropyl; nhóm tert-butyl; nhóm -CHF_2; nhóm -CF_3; nhóm -CF_2CH_3; nguyên tử clo; nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm -OCH_3; nhóm -OCH_2CH_3; nhóm -OCH_2CH_2F; nhóm -$OCHF_2$; nhóm -OCH_2CHF_2; nhóm -OCF_3; nhóm -OCH_2CF_3; nhóm xyano; nhóm -$SCHF_2$; nhóm -SCF_3; nhóm -SF_5; nhóm -SO_2CH_3; nhóm -SO_2CF_3; nhóm -$Si(CH_3)_3$; nhóm oxetan; nhóm piperidin; nhóm morpholin; nhóm pyrolidin hoặc nhóm triazolon.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế được chọn từ danh sách sau đây:





Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; N-oxit (-N^+-O^-), nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai (chẳng hạn như 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh; hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo.

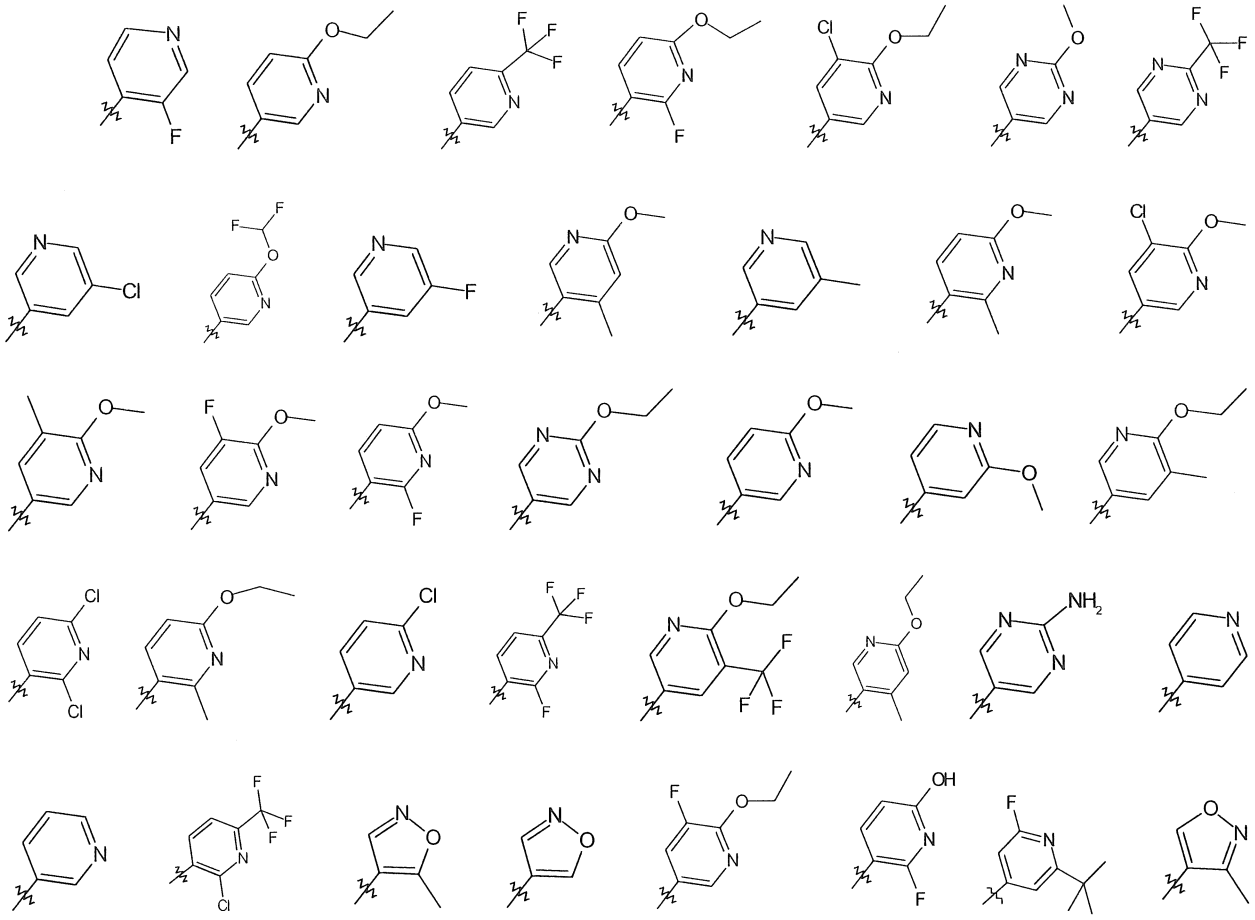
Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo hoặc nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_6)-alkyl.

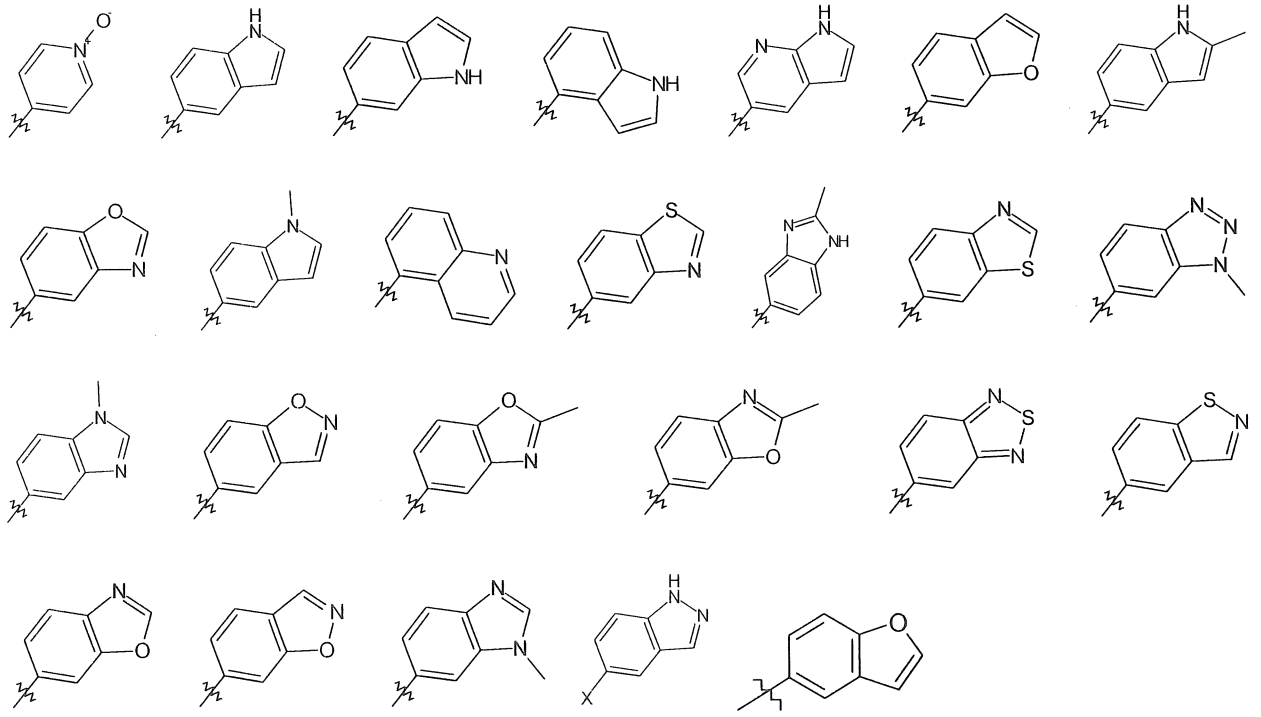
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế

bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_3)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_3)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1, 2 hoặc 3) nguyên tử flo hoặc nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn như 1 hoặc 2) nhóm (C_1-C_3)-alkyl.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, nhóm heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm metyl; nhóm -CF_3; nguyên tử clo; nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm -OCH_3; nhóm -OCH_2CH_3; nhóm -$OCHF_2$ hoặc nhóm -NH_2.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế được chọn từ danh sách sau đây:



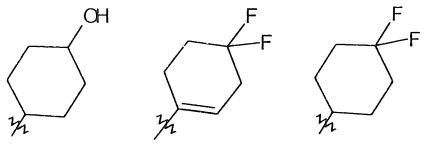


Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-xycloalkyl no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-xycloalkyl no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_3)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_3)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-xycloalkyl no hoặc no một phần, không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo hoặc nhóm -OH.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-xycloalkyl được thế được chọn từ danh sách sau đây:



Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có chứa từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ:

- nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng có chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl hoặc nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl hoặc

- nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có chứa từ 8 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl hai vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ:

- nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng có chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_3)-alkyl hoặc nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_4)-alkyl hoặc

- nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có chứa từ 8 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl hai vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng

từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm (C_1-C_3)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_4)-alkyl; hoặc nhóm oxo.

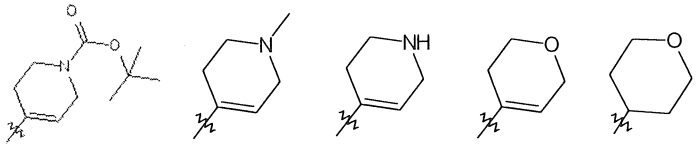
Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ:

- nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng có chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm metyl hoặc nhóm -COO-tert butyl hoặc

- nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có chứa từ 8 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl hai vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm metyl; nhóm etyl; nhóm -COO-tert butyl; hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng có chứa một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm metyl hoặc nhóm -COO-tert butyl.

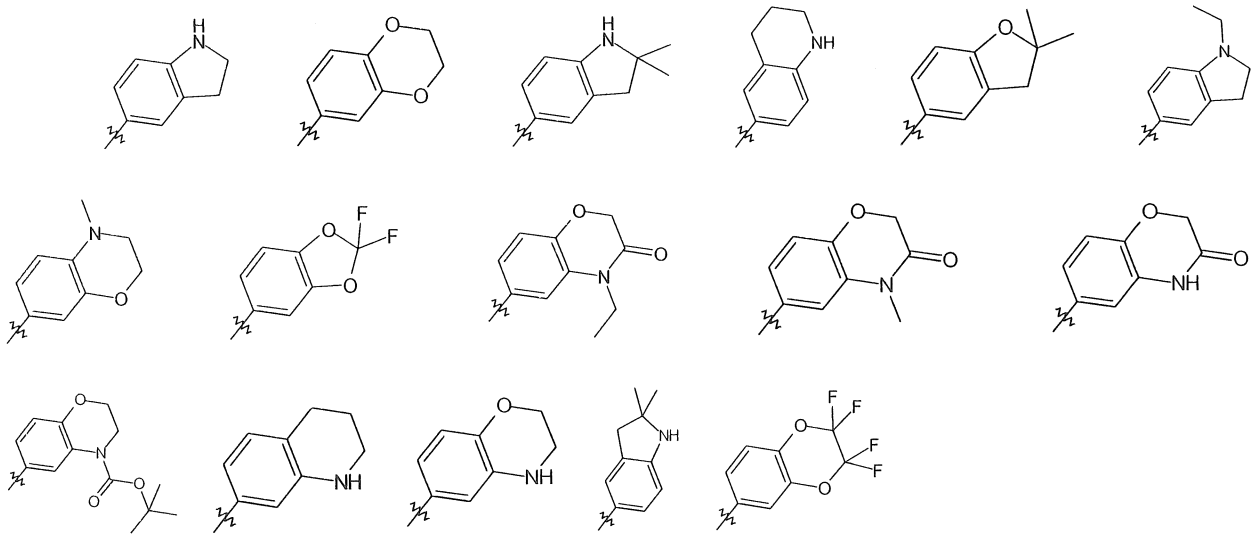
Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm (C_1-C_6)-heteroxycloalkyl đơn vòng không được thế hoặc được thế được chọn từ danh sách sau đây:



Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl hai vòng có chứa từ 8 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, nhóm heteroxycloalkyl hai vòng này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử

thế độc lập được chọn từ: nguyên tử flo; nhóm metyl; nhóm etyl; nhóm -COO-tert butyl hoặc nhóm oxo.

Theo phương án khác, trong hợp chất có công thức (I), R6 được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl hai vòng không được thế hoặc được thế được chọn từ danh sách sau đây:



Dạng kết hợp bất kỳ của các phương án nêu trên đối với R1, R2, R3, R4, R5 và R6 với nhau tạo thành một phần của sáng chế này.

Trong số các hợp chất có công thức (I) mà là đối tượng của sáng chế, có thể kể đến cụ thể là các hợp chất sau đây:

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol;

- 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol;

- 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-clo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-flo-4-hydroxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-clo-3-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-flo-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-flo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-clo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- tert-butyl 4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylat;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-etoxy-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(benzofuran-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,3-dimetylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-clo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-flo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(1,1-điđoteri-3-flo-propyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-clo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-etoxy-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-clo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 1-flo-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-etoxy-2-metyl-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(2,4-diclophenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- axit 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;
- 6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;
- 6-(4-etoxy-2,3-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- axit 6-(4-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;
- 6-(1,3-benzoxazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-isopropylphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(o-tolyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 2-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-5-metoxy-benzonitril;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-etoxy-2,5-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- hydroclorua của axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 6-(2,4-đimetoxyphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(diflometoxy)-3-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-tert-butylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-etoxyphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(diflometoxy)-3-flo-phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(5-clo-6-etoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-etylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 2-flo-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]benzonitril;

- 6-(5-clo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[6-(diflometoxy)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,5-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-clo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-4-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2,5-dimetyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,3-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-clo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-2-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,2-dimetyl-3H-benzofuran-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(5-clo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-etoxy-2,5-dimetyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-5-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

- 6-(5-flo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3-clo-4-etoxy-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-flo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3,5-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(1-etylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxy-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-5-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(3-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(2,4-diflo-3-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-clo-3-metyl-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[4-(diflometoxy)-2-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(2,6-diclo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-etoxy-3,5-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-clo-2-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(2-clo-3-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-2-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metylindol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-clo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 2-flo-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-N-metyl-benzamit;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(2-floetoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-etoxy-2,3-dimetyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[6-etoxy-5-(triflometyl)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 4-etyl-6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-1,4-benzoxazin-3-on;

- 6-[2-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[4-(diflometoxy)-3,5-diflo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(4-tert-butylphenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(6-etoxy-4-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(3-clo-4-etoxy-5-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[4-(diflometyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[3,5-diflo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[4-(diflometoxy)-2-metyl-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;
- 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-4-metyl-1,4-benzoxazin-3-on;
- 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-4H-1,4-benzoxazin-3-on;

- 6-(2,3-diclo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[3-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-quinolyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[2-clo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- tert-butyl 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-carboxylat;

- 6-[4-(diflometylsulfanyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,4-diclo-5-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- [5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-metylisoxazol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(diflometoxy)-2-flo-phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfonyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol hydroclorua;

- axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-isoxazol-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(6-etoxy-5-flo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-flo-5-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]pyridin-2-ol;

- 6-(6-tert-butyl-2-flo-4-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-trimetylsilylphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- hydroclorua của axit 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 6-(1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 6-(1,3-benzothiazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylbenzotriazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[2-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4-tert-butyl-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2-flo-4-metylsulfonyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylisoxazol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(pentaflo-sulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-morpholinophenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(2,2-difloetoxy)-2-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metylbenzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(1,2-benzoxazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-oxiđopyridin-1-ium-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-pyrolidin-1-ylphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(oxetan-3-yl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2,2,3,3-tetraflo-1,4-benzodioxin-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(1,2-benzothiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[2,3-diflo-4-(1-piperiđyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(1,3-benzoxazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(1,2-benzoxazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-[4-(1,1-difloetyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-tetrahydropyran-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyxyclohexyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylbenzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 4-[4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]phenyl]-1H-1,2,4-triazol-5-on;

- 6-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- 6-(4,4-difloxyclohexyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- axit 6-(4-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- axit 6-(2-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- axit 6-(2,4-diclophenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- axit 6-(4-clo-2-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- axit 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic;

- 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol;

- 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol;

- axit 6-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic;

- axit 5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic;

- axit 6-benzooxazol-5-yl-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic; và

- axit 6-[4-(1,1-diflo-etyl)-phenyl]-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic.

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ danh sách nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong trị liệu, cụ thể là làm chất ức chế và chất làm thoái biến của thụ thể estrogen.

Đối tượng khác của sáng chế là hợp chất được chọn từ danh sách nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị ung thư, cụ thể là bệnh ung thư vú.

Đối tượng khác của sáng chế là phương pháp điều trị bệnh ung thư, có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng, cụ thể là người, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất được chọn từ danh sách nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng.

Đối tượng khác của sáng chế là dược phẩm có chứa làm thành phần hoạt tính liều lượng hữu hiệu của hợp chất được chọn từ danh sách nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng, và cũng như là ít nhất là một tá dược dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các quy trình sau đây.

Hợp chất có công thức (I) và các hợp chất liên quan khác có phần tử thế khác nhau được tổng hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật và nguyên liệu được mô tả dưới đây hoặc đã biết theo cách khác bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, dung môi, nhiệt độ và các điều kiện phản ứng khác được trình bày dưới đây có thể thay đổi khi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cho là thích hợp.

Phương pháp chung dưới đây để điều chế hợp chất theo sáng chế được cải biến tùy ý bằng cách sử dụng các chất phản ứng và điều kiện thích hợp để đưa các gốc khác nhau được tìm thấy trong công thức (I) vào như được mô tả dưới đây.

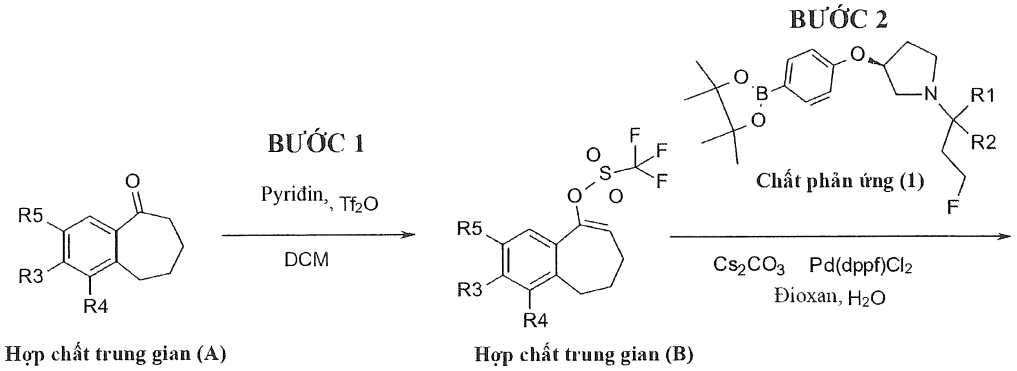
Các chữ viết tắt và công thức thực nghiệm dưới đây được sử dụng:

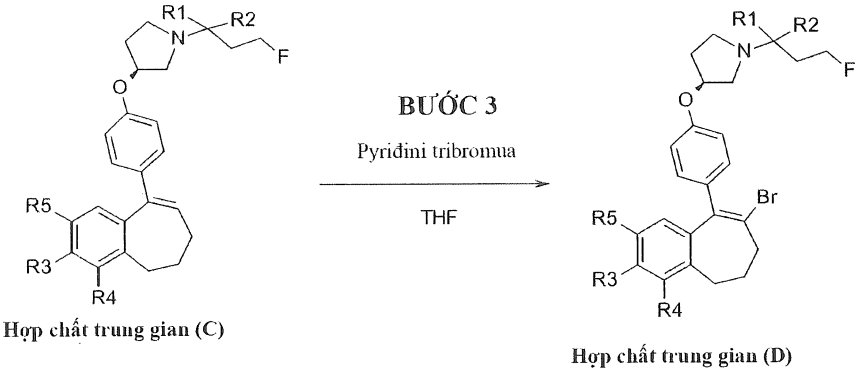
AcOEt	etyl axetat
$AlCl_3$	nhôm triclorua
Boc	tert-butyloxycarbonyl
$P(Ph)_2$-$(CH_2)_3$-$P(Ph)_2$	1,3-bis(diphenylphosphino)propan
$Ph_3P=O$	triphenylphosphin oxit
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
CO	cacbon monoxyt
DCM	diclometan
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDCI	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbođiimit
Et_3N	trietylamin
EtOH	etanol
Et_2O	dietyl ete
Hal	nguyên tử halogen
HCl	hydro clorua

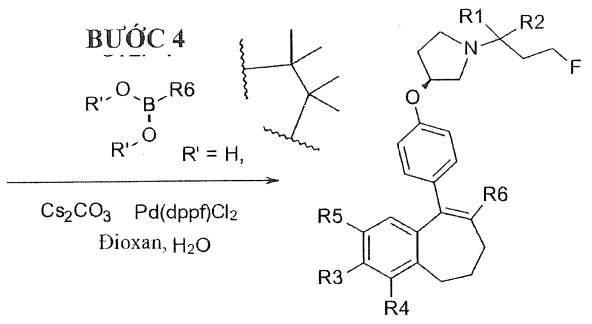
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
K_2CO_3	kali cacbonat
LCMS	sắc ký lỏng/quang phổ khối
$LiAlD_4$	lithi nhôm đơterua
Lutiđin	2,6-dimetyl-pyridin
MeOH	metanol
$MgSO_4$	magie sulfat
NaOH	natri hydroxit
NaCl	natri clorua
$NaHCO_3$	natri bicacbonat
Na_2SO_4	natri sulfat
$NH_4H_2PO_4$	amoni dihydro phosphat
NH_4Cl	amoni clorua
NH_4OH	amoni hydroxit
$Pd(OAc)_2$	paladi axetat
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1′bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Tf_2O	triflic anhydrit
THF	tetrahydrofuran
°C	độ Celsius
RT	nhiệt độ trong phòng
min	phút
ml	mili lít
mmol	milimol
µmol	micromol

µM	micromol/lít
nM	nanomol/lít
ppm	phần triệu
SCX	trao đổi cation mạnh
HIC	cột tương tác kỵ nước

SƠ ĐỒ 1: Điều chế hợp chất có công thức (I) – Quy trình chung







Công thức (I)

Theo SƠ ĐỒ 1, trong đó R1, R2, R3, R4, R5 và R6 được xác định như được mô tả ở trên, hợp chất trung gian 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen được thế (A) được chuyển hóa trong BƯỚC 1 thành hợp chất trung gian enol triflat tương ứng (B) bằng cách xử lý ví dụ bằng triflic anhydrit (Tf_2O) trong dung dịch trong diclometan (DCM) trong sự có mặt của bazơ, ví dụ pyridin, ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất trung gian (B) này được cho vào BƯỚC 2 để nối Suzuki với chất phản ứng (1) ((S)-1-(3-flopropyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2dioxaborolan2yl)phenoxy)pyrolidin) bằng cách sử dụng ví dụ [1,1′-

bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopaladi(II) ($Pd(dppf)Cl_2$), tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong hỗn hợp của dioxan và nước và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ xesi cacbonat (Cs_2CO_3), ở nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách gia nhiệt đến hồi lưu. Điều chế chất phản ứng (1) được mô tả dưới đây trong SƠ ĐỒ 2.

Hợp chất trung gian (C) thu được được brom hóa trong BƯỚC 3 bằng cách sử dụng ví dụ pyridini tribromua trong DCM hoặc tetrahydrofuran (THF) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hợp chất trung gian dẫn xuất brom này (D) được đưa đến BƯỚC 4 để nối Suzuki lần thứ hai với chất phản ứng boron thích hợp $R6B(OR')_2$, trong đó $-B(OR')_2$ là axit boronic hoặc pinacolat este và R6 như được xác định ở trên, bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong hỗn hợp của dioxan và nước làm dung môi và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, ở nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách gia nhiệt đến hồi lưu.

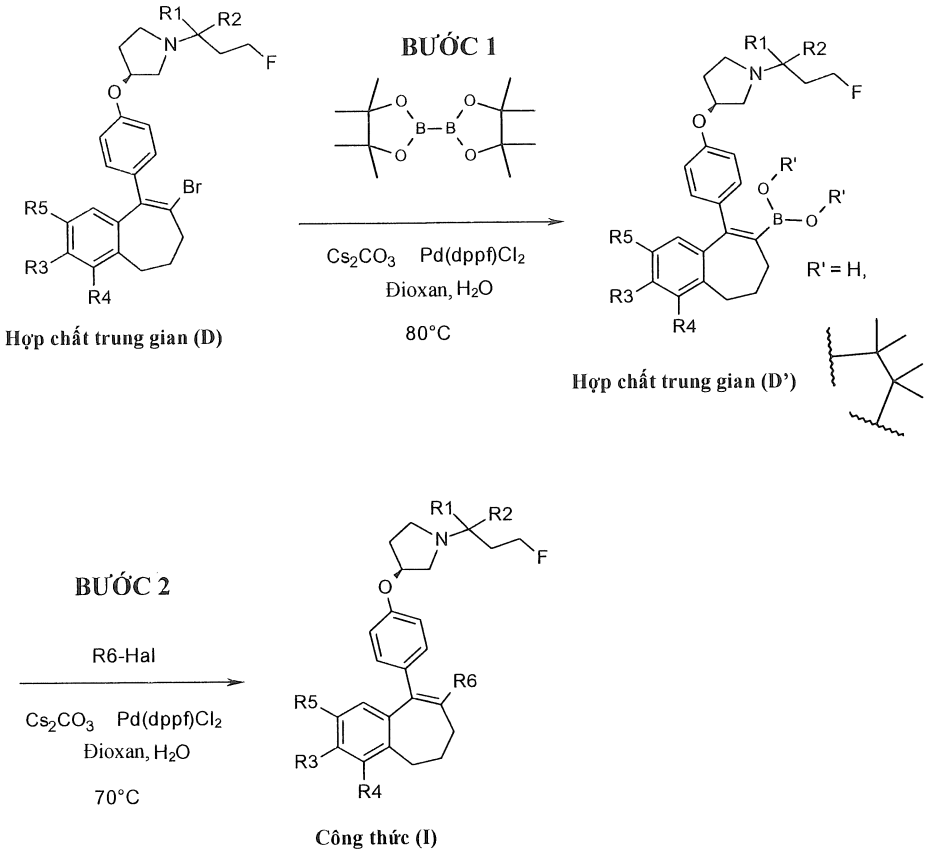
Trong các phản ứng được mô tả ở trên, có thể cần phải bảo vệ nhóm chức phản ứng, ví dụ nhóm hydroxy, amino, thio hoặc carboxy, trong đó các nhóm này được mong muốn là có ở trong sản phẩm cuối cùng, để tránh sự tham gia không mong muốn của chúng trong các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực hành tiêu chuẩn, ví dụ, xem tài liệu T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 2006.

Khi R3 hoặc R5 là nhóm –OH, nhóm -OH này được bảo vệ, ví dụ dưới dạng pivaloyl este. Sự khử bảo vệ có thể được thực hiện ngay sau BƯỚC 3 hoặc sau BƯỚC 4 bằng cách xử lý, bằng dung dịch trong nước của natri hydroxit 2N (NaOH), dung dịch pivaloyl este trong metanol (MeOH) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là axit hóa bằng dung dịch trong nước của hydro clorua 2N (HCl).

Khi R3 là nhóm –COOH, nhóm -COOH này được bảo vệ, ví dụ dưới dạng metyl este. Sự khử bảo vệ được thực hiện ngay sau BƯỚC 4 bằng cách xử lý, bằng dung dịch trong nước của natri hydroxit (NaOH) 2N, dung dịch metyl este trong MeOH ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là axit hóa bằng dung dịch trong nước của HCl 2N.

Theo một phương án của sáng chế, có thể có lợi khi sử dụng dạng biến đổi của SƠ ĐỒ 1, gọi là SƠ ĐỒ 1a được minh họa dưới đây, mà gồm có bước biến đổi hợp chất trung gian (D) thành dẫn xuất boronat mà tham gia vào sự nối Suzuki với dẫn xuất halogen hóa R6-Hal, trong đó R6 như được xác định ở trên và Hal là nguyên tử halogen được chọn từ các nguyên tử clo, brom hoặc iot. Sự khử bảo vệ của nhóm -OH hoặc nhóm -COOH của R3 hoặc R5 có thể được thực hiện trước hoặc sau BƯỚC 1 hoặc BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 1a, như giải thích ở trên.

SƠ ĐỒ 1a:

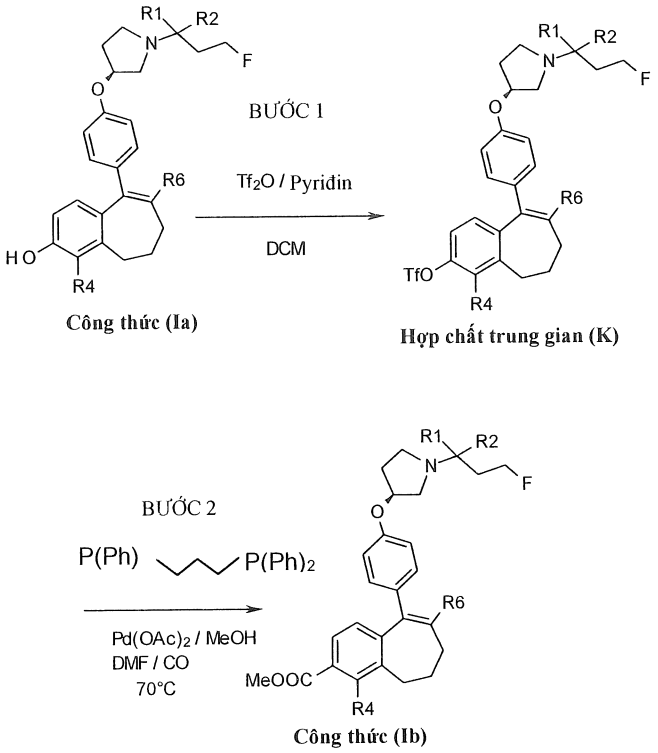


BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 1a ở trên gồm có cho hợp chất trung gian (D) phản ứng với 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong hỗn hợp của dioxan và nước và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, ở nhiệt độ khoảng 80°C. Hợp chất trung gian (D') thu được được ăn khớp trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 1a ở trên trong sự nối Suzuki với

R6-Hal, trong đó R6 và Hal như được xác định ở trên, bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong hỗn hợp của dioxan và nước làm dung môi và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, ở nhiệt độ khoảng 70°C.

Theo phương án khác của sáng chế, có thể có lợi, khi hợp chất theo sáng chế là hợp chất sao cho R3 là nhóm -COOH, để sử dụng dạng biến đổi của SƠ ĐỒ 1, gọi là SƠ ĐỒ 1b được minh họa dưới đây.

SƠ ĐỒ 1b: Khi R3 là nhóm –COOH



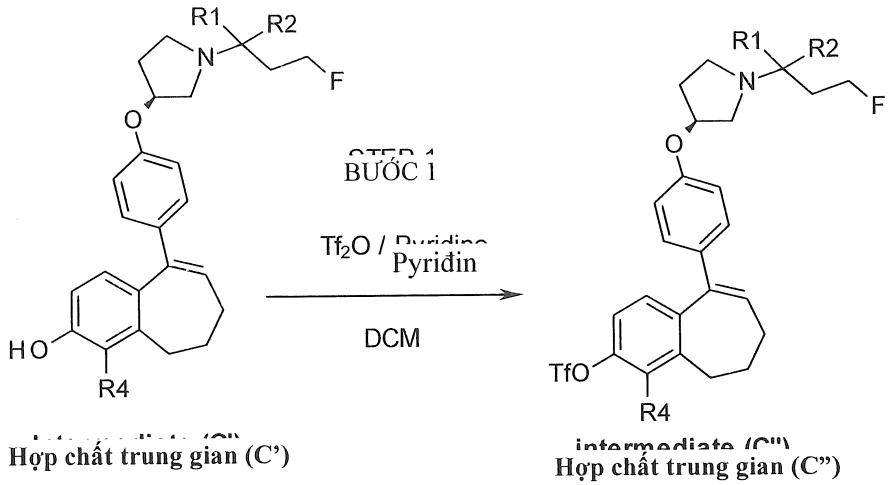
SƠ ĐỒ 1b ở trên mô tả sự tổng hợp của hợp chất có công thức (Ib) trong đó R3 là nhóm -COOH, bằng cách tạo ra nhóm -COOH từ nhóm -OH của R3 của hợp chất có công thức (Ia) trong đó R1, R2, R4 và R6 như được xác định ở trên trong công thức (I). Trong BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 1b nhóm -OH của R3 trong hợp chất có công thức (Ia) được biến đổi thành nhóm triflat với, ví dụ Tf_2O trong DCM với bazơ, ví dụ pyridin, ở nhiệt độ trong phòng.

Sau đó hợp chất trung gian (K) thu được được carbonyl hóa trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 1b dưới từ 2 đến 10 bar của cacbon monoxit (CO) ở nhiệt độ khoảng 70°C trong hỗn hợp của MeOH và N,N-dimetylformamit (DMF) bằng cách sử dụng ví dụ paladi axetat ($Pd(OAc)_2$) và 1,3-bis(diphenylphosphino)propan ($P(Ph)_2$-$(CH_2)_3$-$P(Ph)_2$) làm hệ xúc tác.

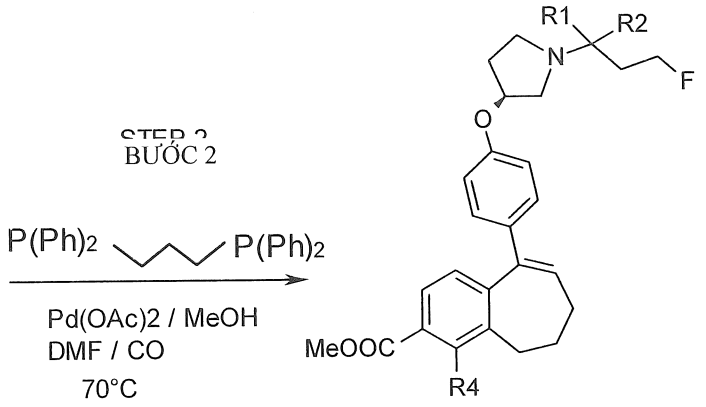
Sau đó metyl este có công thức (Ib) thu được được khử bảo vệ như xác định ở trên, sao cho thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R1, R2, R4 và R6 như được xác định ở trên trong công thức (I) và R3 là nhóm -COOH.

Theo phương án khác của sáng chế, cũng có thể có lợi, khi R3 là nhóm -COOH, để sử dụng dạng biến đổi của SƠ ĐỒ 1, gọi là SƠ ĐỒ 1c được minh họa dưới đây. SƠ ĐỒ 1c này là quy trình thay thế đối với SƠ ĐỒ 1b ở trên.

SƠ ĐỒ 1c: Khi R3 là nhóm –COOH và R6 là nguyên tử hydro.



Hợp chất trung gian (C') Hợp chất trung gian (C")



Hợp chất trung gian (C'")

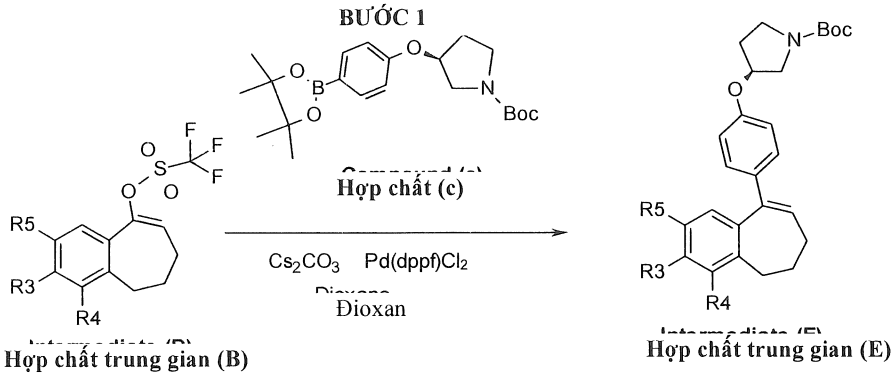
SƠ ĐỒ 1c ở trên mô tả sự tổng hợp của các hợp chất trung gian (C'") như xác định ở trên bằng cách tạo ra nhóm -COOMe từ nhóm –OH của các hợp chất trung gian (C') trong đó R1, R2 và R4 như được xác định ở trên trong công thức (I). Trong BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 1c, nhóm -OH được biến đổi thành nhóm triflat với, ví dụ, Tf_2O trong DCM với bazơ, ví dụ pyridin, ở nhiệt độ trong phòng.

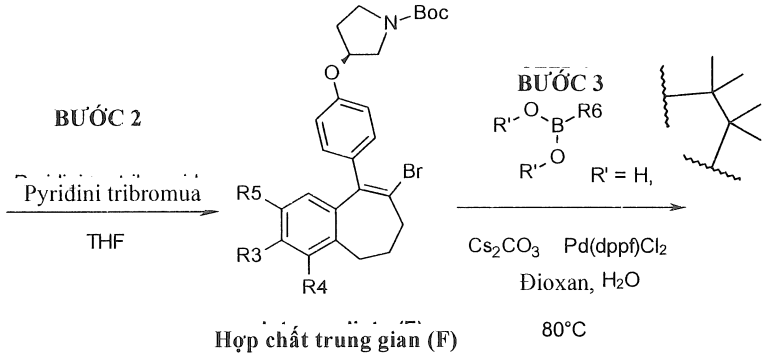
Sau đó hợp chất trung gian (C") thu được được carbonyl hóa trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 1c dưới từ 2 đến 10 bar của CO ở nhiệt độ khoảng 70°C trong hỗn hợp của MeOH và DMF bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(OAc)_2$ và $P(Ph)_2$-$(CH_2)_3$-$P(Ph)_2$ làm hệ xúc tác.

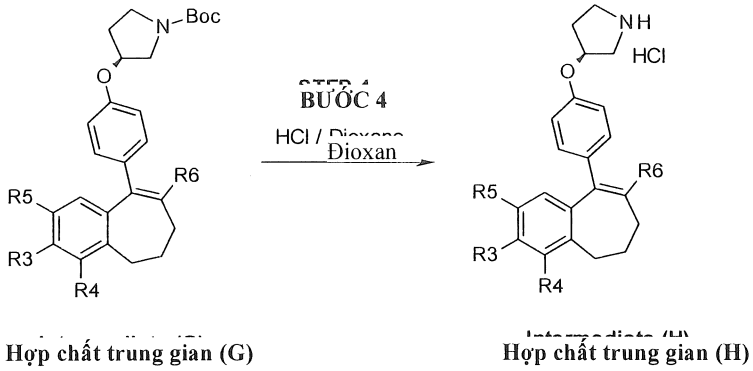
Theo phương án khác của sáng chế, khi R1 và R2 thể hiện đồng thời nguyên tử đơteri và R3 không phải là nhóm -COOH, quy trình tổng hợp được ưu tiên của hợp chất có

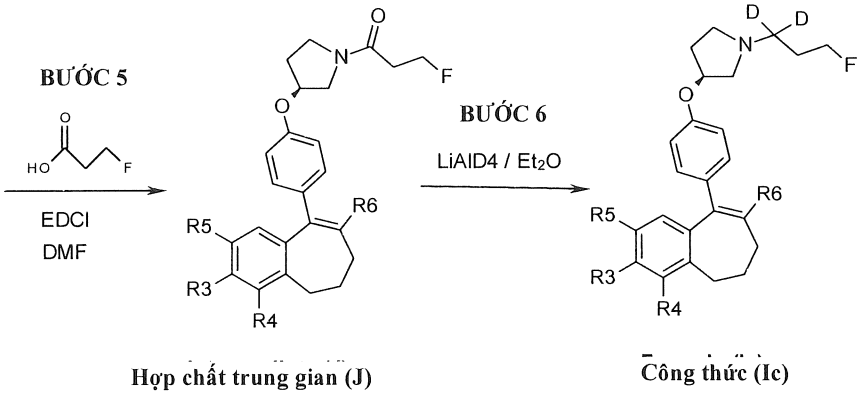
công thức (Ic) được mô tả dưới đây trong SƠ ĐỒ 1d mà là dạng biến đổi của SƠ ĐỒ chung 1.

SƠ ĐỒ 1d: Khi R1 và R2 đều là nguyên tử đơteri và R3 không phải là nhóm -COOH.


BƯỚC 1
Hợp chất (c)
Cs_2CO_3 Pd(dppf)Cl_2
Đioxan
Hợp chất trung gian (B)
Hợp chất trung gian (E)


BƯỚC 2
Pyridini tribromua
THF
BƯỚC 3
R' = H,
Cs_2CO_3 Pd(dppf)Cl_2
Đioxan, H_2O
80°C
Hợp chất trung gian (F)


BƯỚC 4
HCl / Đioxan
Hợp chất trung gian (G)
Hợp chất trung gian (H)


BƯỚC 5
EDCI
DMF
BƯỚC 6
LiAlD4 / Et_2O
Hợp chất trung gian (J)
Công thức (Ic)

Theo SƠ ĐỒ 1d, hợp chất trung gian enol triflat được thế (B), thu được theo BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 1, được cho vào BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 1d để nối Suzuki với hợp chất (c) (tert-butyl (3S)-3-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat) bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong dioxan và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, ở nhiệt độ trong phòng.

Sau đó hợp chất trung gian (E) thu được được brom hóa trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 1d bằng cách sử dụng ví dụ pyridini tribromua trong DCM hoặc THF ở nhiệt độ trong phòng.

Sau đó hợp chất trung gian dẫn xuất brom (F) thu được được đưa vào BƯỚC 3 của SƠ ĐỒ 1d để nối Suzuki lần thứ hai với chất phản ứng boron thích hợp $R6B(OR')_2$, trong đó nhóm $-B(OR')_2$ là axit boronic hoặc pinacolat este, và R6 như được xác định ở trên, bằng cách sử dụng ví dụ $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM, làm chất xúc tác, trong hỗn hợp của dioxan và nước và trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, ở nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách gia nhiệt đến hồi lưu.

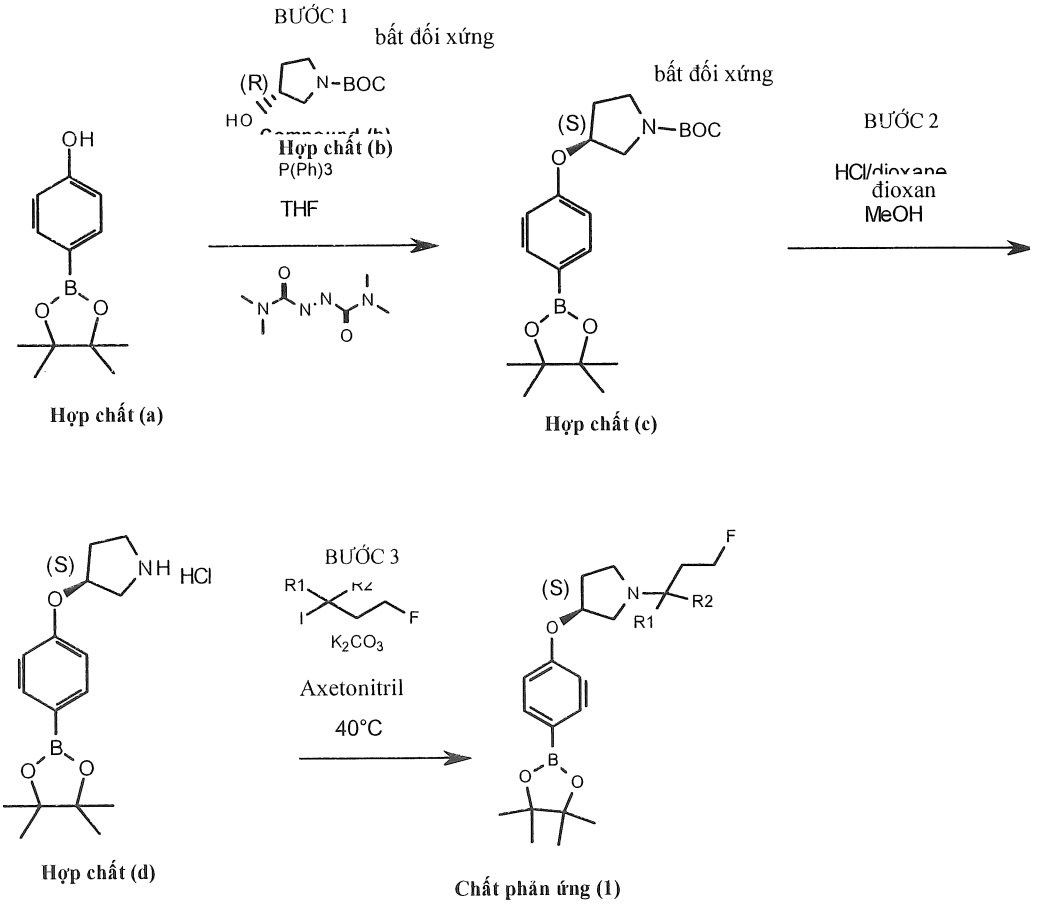
Hợp chất trung gian (G) thu được này được khử bảo vệ N trong BƯỚC 4 của SƠ ĐỒ 1d bằng cách sử dụng ví dụ dung dịch 4N của HCl trong dioxan, ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian NH-pyrolidin (H) thu được được amit hóa trong BƯỚC 5 của SƠ ĐỒ 1d bằng cách sử dụng ví dụ axit 3-flopropionic trong DMF ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng ví dụ 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbođiimit (EDCI) làm chất nối.

Cuối cùng, carbonyl của hợp chất trung gian amit (J) thu được sau đó được khử trong BƯỚC 6 của SƠ ĐỒ 1d thành amin được đoteri hóa có công thức (Ic) bằng ví dụ như lithi nhôm đoterua ($LiAlD_4$) trong ete (Et_2O) ở nhiệt độ trong phòng.

Khi R3 hoặc R5 là nhóm –OH, nhóm -OH này được bảo vệ, ví dụ dưới dạng pivaloyl este. Sự khử bảo vệ được thực hiện ở BƯỚC 6 cuối cùng ví dụ bằng cách khử bằng $LiAlD_4$.

SƠ ĐỒ 2: Điều chế chất phản ứng (1) của SƠ ĐỒ 1



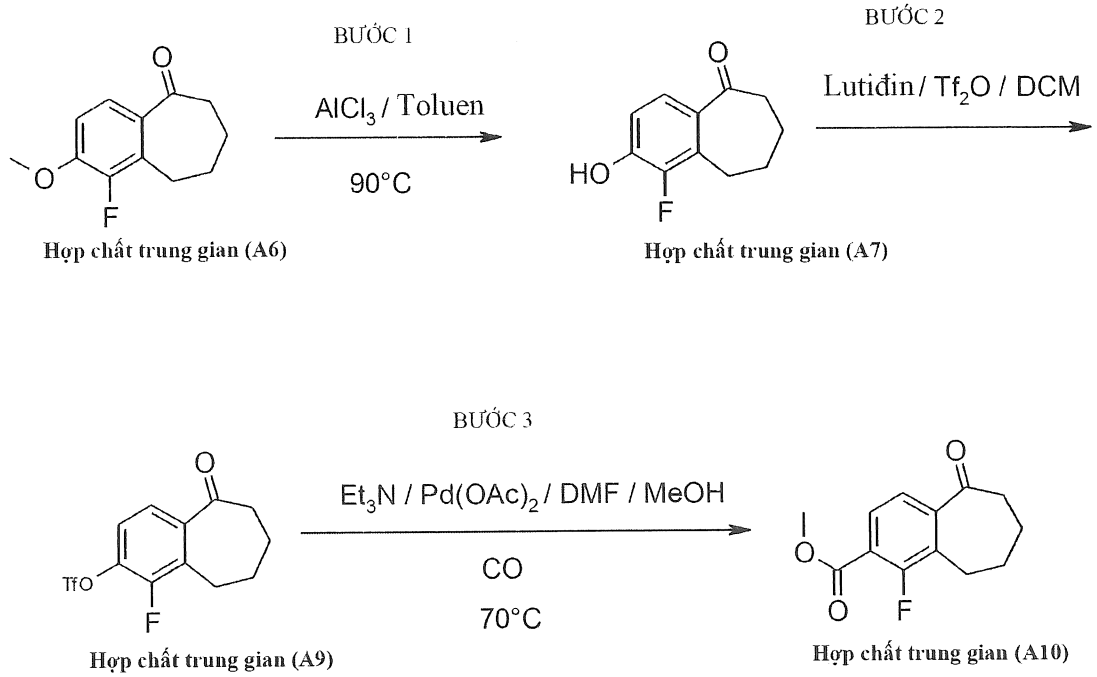
Theo SƠ ĐỒ 2 ở trên, hợp chất có sẵn trên thị trường (a) (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol) được ngưng tụ trong BƯỚC 1 của SƠ ĐỒ 2 trong THF ở nhiệt độ trong phòng trên (R)-1-N-Boc-3-hydroxypyrolidin bằng cách sử dụng N,N,N',N'-tetrametylazođicarboxamit làm chất nối.

Hợp chất (c) thu được như vậy được khử bảo vệ N trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 2 trong MeOH ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng tác nhân axit ví dụ dung dịch HCl 4N trong dioxan.

Sự alkyl hóa của pyrolidin nitơ sau đó được thực hiện trong BƯỚC 3 của SƠ ĐỒ 2 bằng cách cho hợp chất (d) phản ứng với 1,1 1-halogeno-3-flo propan được thế hai lần tương ứng, ví dụ 1-iodo-3-flopropan trong axetonitril trong sự có mặt của kali cacbonat (K_2CO_3) ở nhiệt độ khoảng 40°C.

Hợp chất trung gian mới (A10) trong đó R3 là nhóm COOMe, R4 là nguyên tử flo và R5 là nguyên tử hydro có thể được điều chế theo SƠ ĐỒ phản ứng 3 được nhấn mạnh dưới đây:

SƠ ĐỒ 3: Điều chế hợp chất trung gian (A10)



Hợp chất trung gian (A6) | Hợp chất trung gian (A7) | Hợp chất trung gian (A9) | Hợp chất trung gian (A10)

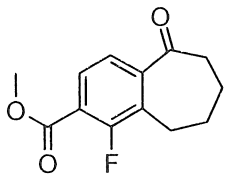
Theo SƠ ĐỒ 3, hợp chất trung gian (A6) (1-flo 2-metoxy 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen) được chuyển hóa trong BƯỚC 1 thành hợp chất trung gian phenol tương ứng (A7) bằng cách xử lý ví dụ bằng nhôm triclorua ($AlCl_3$) trong toluen ở nhiệt độ khoảng 90°C.

Sau đó nhóm -OH được biến đổi trong BƯỚC 2 của SƠ ĐỒ 3 thành nhóm triflat bằng cách xử lý bằng bazơ, ví dụ 2,6-dimetyl-pyridin (lutiđin), bằng cách sử dụng ví dụ Tf_2O trong DCM ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất trung gian (A9).

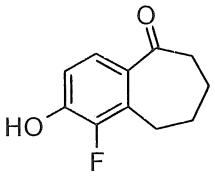
Sau đó hợp chất trung gian (A9) thu được cuối cùng được carbonyl hóa trong BƯỚC 3 của SƠ ĐỒ 3 trong sự có mặt của bazơ, ví dụ trietylamin (Et_3N) và chất xúc tác, ví dụ $Pd(OAc)_2$, dưới từ 2 đến 10 bar của CO trong hỗn hợp của DMF và MeOH ở nhiệt độ khoảng 70°C để tạo ra hợp chất trung gian (A10) (axit 1-flo 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen 2-carboxylic, metyl este).

Trong các SƠ ĐỒ 1, 1a, 1b, 1c, 1d, 2 và 3 nêu trên các hợp chất bắt đầu và các chất phản ứng, khi việc điều chế chúng không được mô tả ở đây, đã có sẵn trên thị trường, ví dụ của các hãng Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, và hãng tương tự, hoặc được mô tả trong tài liệu, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

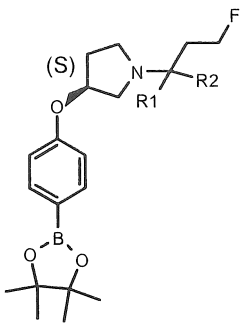
Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất hợp chất như xác định dưới đây, trong đó R1, R2, R3, R4, R5 và R6 như được xác định trong công thức (I) ở trên, mà hữu dụng làm các hợp chất trung gian hoặc các chất phản ứng trong sự tổng hợp hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc muối của chúng:



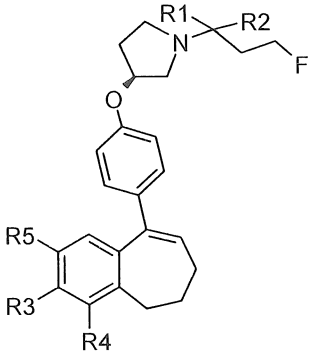
(A10)



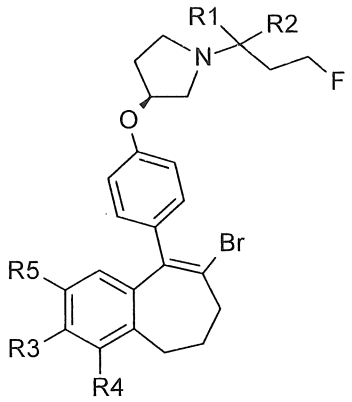
(A7)



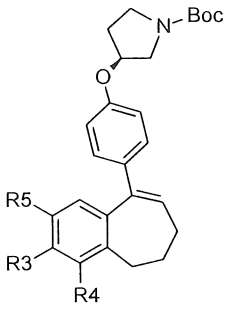
(1)



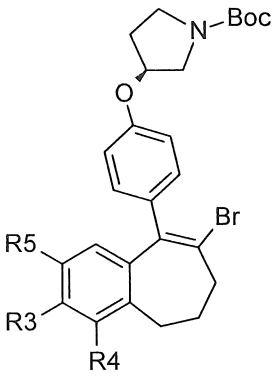
(C)



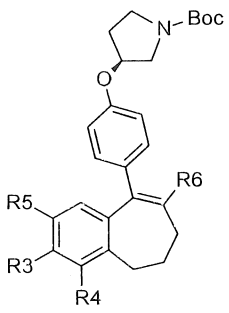
(D)



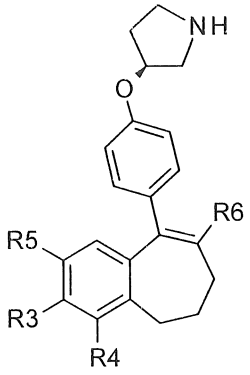
(E)



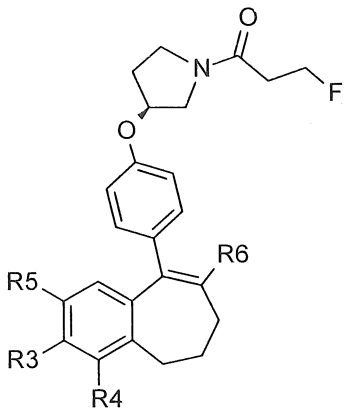
(F)



(G)



(H)



(J)

Một số hợp chất theo sáng chế được mô tả, với cấu trúc, tên, phương pháp điều chế và dữ liệu phân tích của chúng, trong Bảng 1 dưới đây, mà chỉ để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Phương pháp điều chế A, B và C nêu trong bảng 1 lần lượt được mô tả trong các ví dụ 1, 51 và 48 dưới đây.

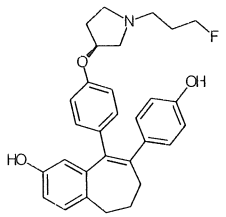
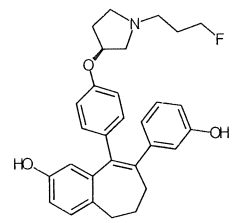
Các ví dụ với các số in đậm trong Bảng 1 được mô tả chi tiết thêm dưới đây.

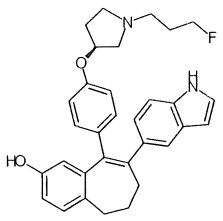
Phổ 1H NMR ở 400 và 500 MHz được thực hiện lần lượt trên quang phổ kế Bruker Avance DRX-400 và Bruker Avance DPX-500, với độ dịch chuyển hóa học (δ theo phần triệu) trong dung môi dimetyl sulfoxit-d6 (d6-DMSO) quy chiếu ở 2,5 phần triệu ở nhiệt độ là 303 K. Hằng số nối (J) được nêu theo Hertz.

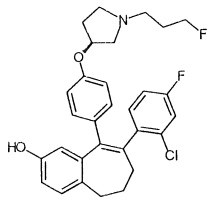
Sắc ký lỏng/phổ khối (LC/MS) thu được trên thiết bị UPLC Acquity Waters, máy phát hiện tán sắc ánh sáng Sedere và khối phổ kế SQD Waters sử dụng sự phát hiện UV DAD 210<l<400 nm và cột Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm, kích thước 2,1x30 mm, pha động H_2O + 0,1% HCO_2H / CH_3CN + 0,1% HCO_2H.

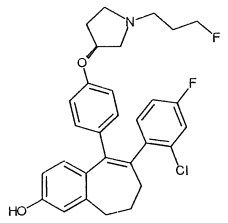
Bảng 1:

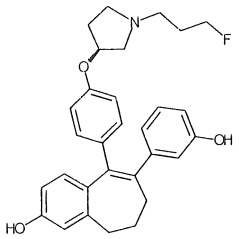
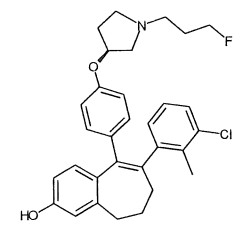
Ví dụ	**Cấu trúc**	**Tên**	**Phương pháp**	**NMR**	**Khối :** LC/MS (m/z, MH+):

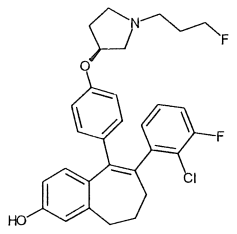
1		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,98 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,19 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,55 (m, 3 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,04 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,98 (s, 1 H) ; 9,28 (s, 1 H)	474
2		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,99 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,35 - 2,68 (m, 7 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,0 và	474

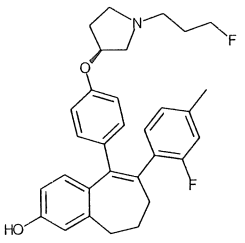
		3-ol		47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,20 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 6,48 - 6,55 (m, 3 H) ; 6,58 (dd, J=2,5 và 8,6 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 6,74 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 6,96 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,06 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 9,00 (s, 1 H) ; 9,19 (s, 1 H)	
3		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 (m, 2 H) ; 2,78 (dd, =6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,21 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 6,29 (t, J=2,9 Hz, 1 H)	497

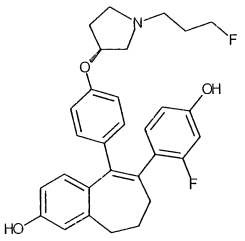
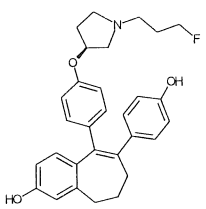
				; 6,58 (m, 3 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,85 (dd, J=1,7 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,07 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,25 (t, J=2,9 Hz, 1 H) ; 7,34 (s , 1 H) ; 8,99 (s, 1 H) ; 10,97 (m, 1 H)	
4		6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J= 3,2 và 10,4 H z, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 - 2,82 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,20 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 6,62 (dd, J=2,7 và 8,3 Hz, 1 H ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ;	510

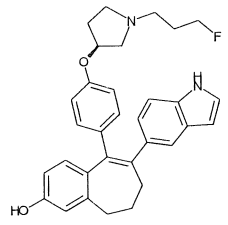
				7,04 (dt, J=2,7 và 9,0 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,17 (dd, J=6,4 và 8,9 Hz, 1 H) ; 7,40 (dd J=2,7 và 8,9 Hz, 1 H) ; 9,07 (s, 1 H)	
5		6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,61 - 2,83 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 7,02 (dt, J=2,6 và 9,0 Hz, 1 H) ; 7,17 (dd, J=6,4 và 9,0 Hz, 1 H) ; 7,39 (dd, J=2,6 và 9,0 Hz, 1 H) ; 9,43 (s , 1 H)	508

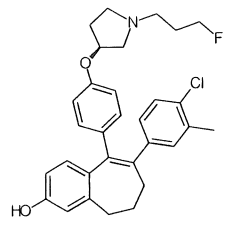
6		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,48 - 6,55 (m, 5 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,94 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,15 (s , 1 H) ; 9,39 (s , 1 H)	474
7		6-(3-clo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,20 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1	506

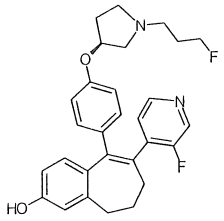
		2-ol		H) ; 2,60 - 2,82 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=1,5 Hz, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,71 (t, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,97 (d , J=8,0 Hz, 1 H) ; 7,03 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 7,21 (d , J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
8		6-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,99	510

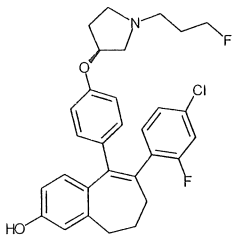
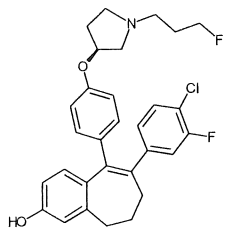
				(m, 1 H) ; 7,20 (m, 2 H) ; 9,46 (s, 1 H)	
9		6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,22 (m, 3 H) ; 2,23 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,49 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,3 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,87 (d, J=11,3 Hz, 1 H) ; 7,00 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	490

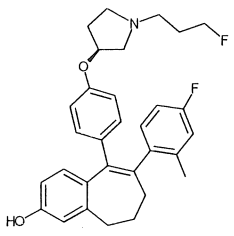
10		6-(2-flo-4-hydroxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,13 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (dd, J=2,6 và 11,9 Hz, 1H) ; 6,42 (dd, J=2,6 và 8,7 Hz, 1H) ; 6,54 (m, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,89 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H) ; 9,70 (s, 1 H)	492
11		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,20	474

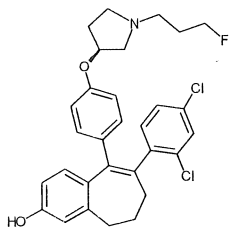
		hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J= 3,2 và 10,4 H z, 1 H) ; 2,63 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,52 (m, 4 H) ; 6,60 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,23 (s, 1 H) ; 9,32 (s, 1 H)	
12		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,51 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz,	497

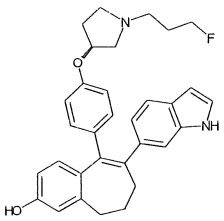
				2 H) ; 4,69 (m, 1 H) ; 6,28 (t, J=2,8 Hz, 1 H) ; 6,53 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,55 (m, 2 H) ; 6,68 (d, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,84 (dd, J=1,8 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,23 (t, J=2,8 Hz, 1 H) ; 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 11,90 (t, J=2,8 Hz, 1 H)	
13		6-(4-clo-3-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,23 (m, 4 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 5 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ;	506

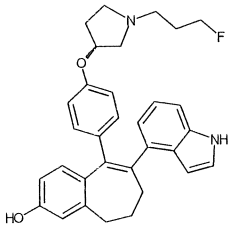
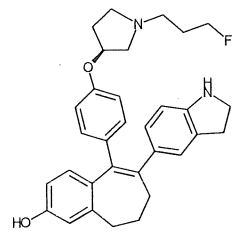
				7,01 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,09 (dd, J=2,4 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,18 (d, =2,4 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
14		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-flo-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,3 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,59 (m, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 7,25 (dd, J=5,0 và 6,4 Hz, 1 H) ; 8,24 (dd, J=1,7 và 5,0 Hz, 1 H) ; 8,37 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 9,50 (s, 1 H)	477

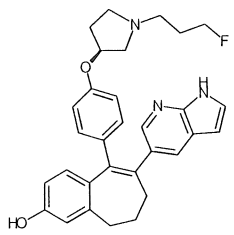
15		6-(4-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,24 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,73 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,3 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,2 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,27 (dd, J=2,2 và 9,9 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	510
16		6-(4-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,19 (m, 3 H) ; 2,39	510

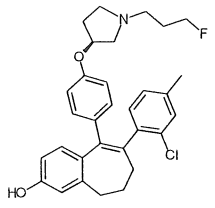
		8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,94 (dd, J=2,0 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,13 (dd, J=2,0 và 11,0 Hz, 1 H) ; 7,34 (t, J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
17		6-(4-flo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 - 2,24 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,59 - 2,82 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H)	490

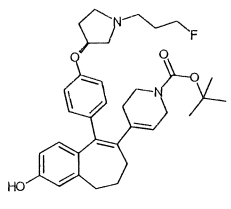
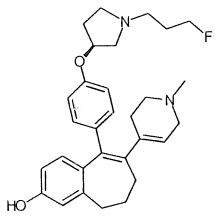
				; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (dt, J=3,1 và 8,9 Hz, 1 H) ; 6,93 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 7,02 (dd, J=6,6 và 8,9 Hz, 1 H) ; 9,34 (s , 1 H)	
18		6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 - 2,82 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,14 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 7,23 (dd, J=2,5 và 8,8 Hz, 1 H) ; 7,54 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,42	526

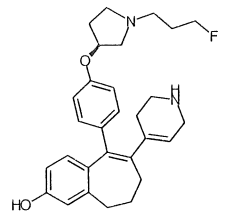
				(s, 1 H)	
19		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,,25 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,30 (t, J=2,8 Hz, 1 H) ; 6,53 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (dd, J=1,6 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,15 (s, 1 H) ; 7,24 (t, J=2,8 Hz, 1 H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H) ; 10,89 (t,J=2,8 Hz, 1 H)	497

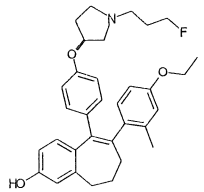
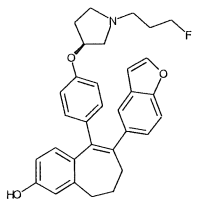
20		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,62 (m, 1 H) ; 1,77 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,13 (m, 1 H) ; 2,31 (m, 3 H) ; 2,41 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,57 (m, 2 H) ; 2,74 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,65 (m, 1 H) ; 6,25 (d, J=3,0 Hz, 1 H) ; 6,44 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,89 (t, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,22 (7, J=3,0 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 11,00 (m , 1 H)	497
21		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,42 - 2,57 (m, 3 H) ; 2,61 (m, 3 H) ;	499

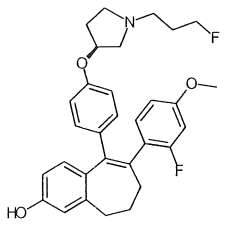
				2,82 - 2,92 (m, 3 H) ; 3,38 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 5,39 (s, 1 H) ; 6,24 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,51 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,64 (m, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,30 (s, 1 H)	
22		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,29 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,32 (dd, J=2,0 và 2,9 Hz, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ;	498

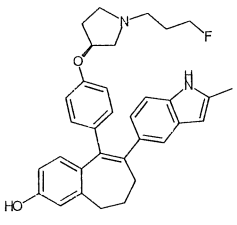
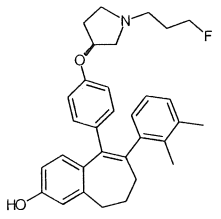
				6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,38 (t, J=2,9 Hz, 1 H) ; 7,77 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H) ; 11,49 (t, J=2,9 Hz, 1 H)	
23		6-(2-clo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,11 - 2,22 (m, 3 H) ; 2,23 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58 - 2,83 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d , J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,99 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,21 (s , 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	506

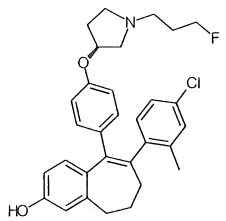
24		tert-butyl 4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylat	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,38 (s, 9 H) ; 1,70 - 2,08 (m, 9 H) ; 2,24 (m, 1 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,45 - 2,57 (m, 4 H) ; 2,60 (dd, J=3,01 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 1 H) ; 2,83 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,24 (m, 2 H) ; 3,71 (m, 2 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,80 (m, 1 H) ; 5,48 (m, 1 H) ; 6,52 (m, 2 H) ; 6,64 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,34 (s, 1 H)	563
25		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 - 1,89 (m, 3 H) ; 1,93 - 2,08 (m, 6 H) ; 2,14 (s, 3 H) ; 2,20 - 2,32 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,46 - 2,55 (m, 4 H) ; 2,60 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,75	477

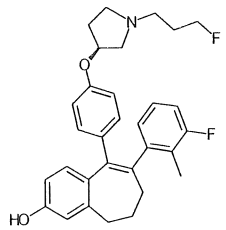
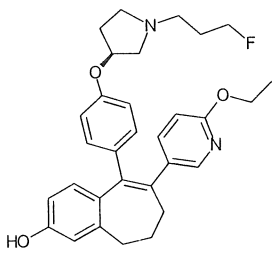
				(m, 2 H) ; 2,84 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,81 (m, 1 H) ; 5,42 (m, 1 H) ; 6,51 (s, 2 H) ; 6,63 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
26		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 - 1,89 (m, 5 H) ; 1,93 - 2,08 (m, 4 H) ; 2,15 (m , 1 H) ; 2,25 (m, 1 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,45 - 2,55 (m, 4 H) ; 2,60 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,83 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,11 (m, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,81 (m, 1 H) ; 5,44 (m, 1 H) ; 6,51 (s, 2 H) ; 6,53 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,31 (s , 1 H)	434

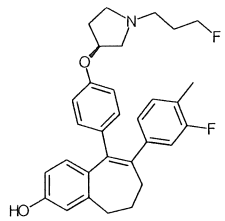
27		6-(4-etoxy-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,99 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,08 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 4 H) ; 3,94 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 4 H) ; 6,59 (dd, J=2,5 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,66 (m, 3 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,90 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,36 (s, 1 H)	516
28		6-(benzofuran-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,20 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,35 - 2,80 (m, 6 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz,	498

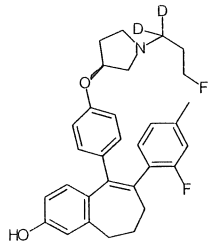
				2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,82 (dd, J=1,1 và 2,5 Hz, 1 H) ; 7,05 (d, J=2,0 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,37 (d , J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,42 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
29		6-(2-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (m, 3 H) ; 6,65 - 6,73 (m, 4 H) ; 7,02 (t, J=8,9 Hz, 1 H) ; 9,40	506

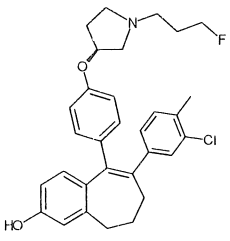
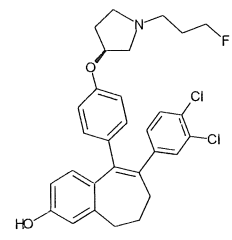
				(s, 1 H)	
30		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,61 - 1,87 (m, 3 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,22 - 2,80 (m , 13 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 5,95 (s, 1 H) ; 6,52 (m, 4 H) ; 6,65 - 6,79 (m, 4 H) ; 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,16 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H) ; 10,76 (m, 1 H)	511
31		6-(2,3-dimetylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,98 - 2,22 (m, 5 H) ; 2,10 (s, 3 H) ; 2,19 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,70 (m, 2 H) ; 2,72 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ;	486

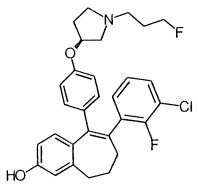
				6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H) ; 6,77 (t, J=7,8 Hz, 1 H) ; 6,92 (d, J=7,8 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
32		6-(4-clo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,24 (m, 5 H) ; 2,13 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,19 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	506

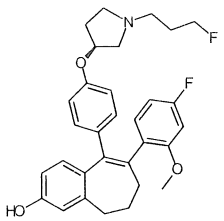
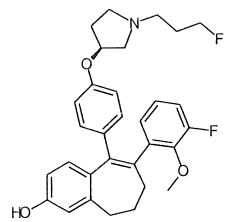
33		6-(3-flo-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,03 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,80 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,88 (d, J=7,8 Hz, 1 H) ; 6,92 (m, 1 H) ; 7,16 (m, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	490
34		6-(6-etoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,1 Hz, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,66 (m, 3	503

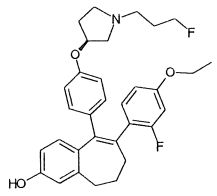
				H) ; 2,80 (dd, J=6,5 và 10,5 Hz, 1 H) ; 4,20 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,43 (dd, J=2,4 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
35		6-(3-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,13 (s, 3 H) ; 2,17 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H)	490

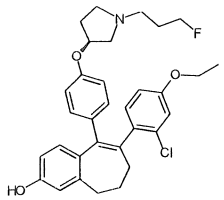
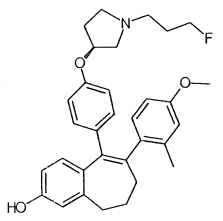
				; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,84 (m, 2 H) ; 7,04 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
36		5-[4-[(3S)-1-(1,1-điđơteri-3-flo-propyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,67 (m, 1 H) ; 1,77 (td, J=6,3 và 25,6 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,23 (m, 3 H) ; 2,24 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,3 và 47,7 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,82 (d , J=8,1 Hz, 1 H) ; 6,88 (d , J=11,6 Hz, 1 H) ; 7,00 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 9,42 (s , 1 H)	492

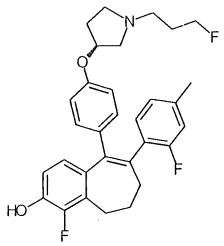
37		6-(3-clo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,21 (s, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,98 (dd, J=1,9 và 8,0 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 7,12 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	506
38		6-(3,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,4 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t,	526

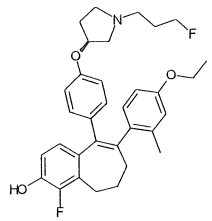
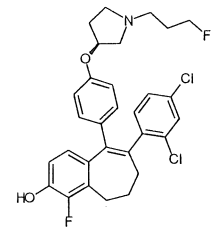
		8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,5 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,09 (dd, J=2,2 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,32 (d, J=2,2 Hz, 1 H) ; 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,47 (s, 1 H)	
39		6-(3-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 - 2,58 (m, 4 H) ; 2,60 - 2,81 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71	510

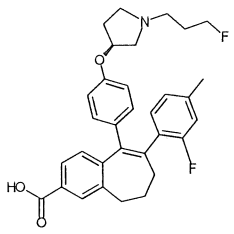
				(m, 3 H) ; 7,05 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,13 (m, 1 H) ; 7,36 (m, 1 H) ; 9,48 (s, 1 H)	
40		6-(4-flo-2-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,95 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,31 - 2,55 (m, 4 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,72 (s, 3 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72(m, 1 H) ; 6,48 - 6,61 (m, 5 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 6,83 (m, 2 H) ; 9,37 (s, 1 H)	506
41		6-(3-flo-2-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,24 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz,	506

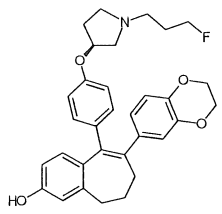
				2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,74 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,78 (dd, J=2,0 và 8,2 Hz, 1 H) ; 6,85 (td, J=5,0 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,03 (ddd, J=2,0 và 8,2 và 12,2 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
42		6-(4-etoxy-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,38 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,10 - 2,24 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,42 - 2,58 (m, 3 H) ; 2,59 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 6,98 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,62 - 6,76	520

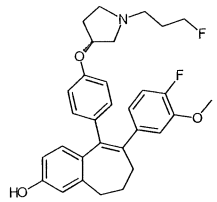
				(m, 9 H) ; 7,00 (t, J=8,8 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
43		6-(2-clo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,26 (t, J=7,3 Hz, 3 H) ; 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,82 (m, 4 H) ; 3,98 (q, J=7,3 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (m, 4 H) ; 6,93 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 6,99 (d, J=8,9 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	536
44		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,98 - 2,22 (m, 5 H) ; 2,08 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,43 (m, 2 H) ;	502

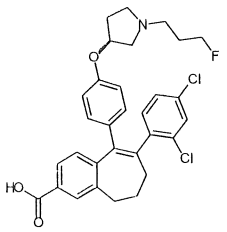
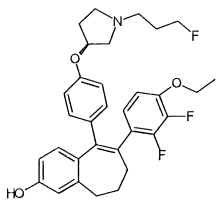
		benzo[7]anulen-2-ol		2,53 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,82 (m, 4 H) ; 3,68 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,50 - 6,71 (m, 9 H) ; 6,91 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 9,36 (s, 1 H)	
45		1-flo-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,22 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (t, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,89 (d, J=11,2 Hz, 1 H) ; 7,01 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,83	508

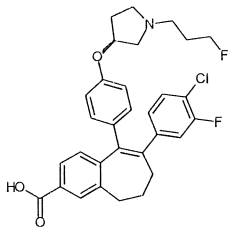
				(s , 1 H)	
46		6-(4-etoxy-2-metyl-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,10 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,74 - 2,85 (m, 3 H) ; 3,93 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,49 (d, J=9,0 Hz, 1 H) ; 6,56 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,59 (dd, J=2,6 và 8,6 Hz, 1 H) ; 6,65 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,68 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 6,71 (t, J=9,0 Hz, 1 H) ; 6,90 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,80 (s , 1 H)	534
47		6-(2,4-diclophenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ;	544

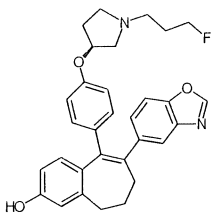
		flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,06 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,70 - 2,83 (m, 2 H) ; 2,98 (m, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 7,17 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,25 (dd, J=1,5 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H) ; 9,89 (s , 1 H)	
48		axit 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 - 2,22 (m, 5 H) ; 2,25 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,89 (dd, J=6,3 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,83 (t, J=6,8 Hz, 2 H) ; 4,46	518

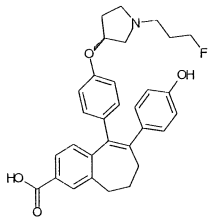
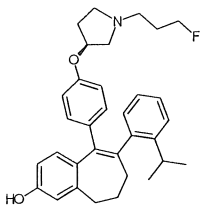
				(td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,80 - 6,89 (m, 2 H) ; 6,91 (dd, J=1,7 và 11,4 Hz, 1 H) ; 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H) ; 7,72 (dd, J=1,9 và 8,4 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 12,90 (m , 1 H)	
49		6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,15 (s , 4 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,50 - 6,65 (m, 7 H) ; 6,67 (s , 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,37	516

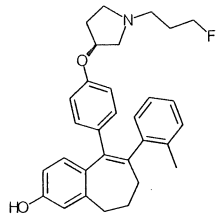
				(s , 1 H)	
50		6-(4-flo-3-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,59 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,68 (m, 1 H) ; 6,70 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,83 (dd, J=2,4 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,98 (dd, J=8,7 và 11,8 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	506

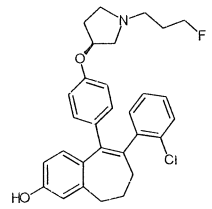
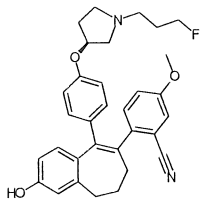
51		axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m , 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,55 - 2,89 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,63 (d , J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 7,18 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 8,26 (dd, J=2,0 và 8,4 Hz, 1 H) ; 7,58 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,63 (d , J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,79 (s , 1 H) ; 12,3 (m, 1 H)	554
52		6-(4-etoxy-2,3-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,18 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz,	538

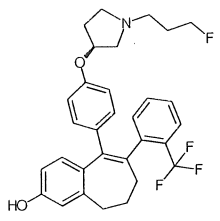
				2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,09 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,80 - 6,91 (m, 2 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
53		axit 6-(4-clo-3-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,17 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t , J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 1 H) ; 2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,68 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,73 (m , 1 H) ;	538

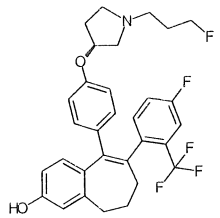
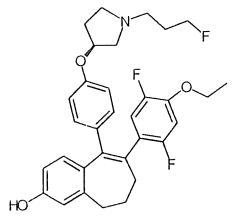
				6,76 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,99 (dd, J=2,3 và 8,4 Hz, 1 H) ; 7,20 (dd, J=2,3 và 10,8 Hz, 1 H) ; 7,39 (t, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,66 (d , J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,80 (s , 1 H) ; 12,90 (m, 1 H)	
54		6-(1,3-benzoxazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,30 - 2,39 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 4 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,19 (dd, J=1,6 và 8,8 Hz, 1 H) ; 7,54 (m, 2 H) ; 8,65 (s, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	499

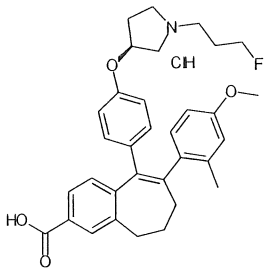
55		axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (m, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,73 - 2,83 (m, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,77 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,68 (dd, J=2,0 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 9,36 (s , 1 H) ; 12,80 (m, 1 H)	502
56		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-isopropylphenyl)	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 0,70 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 1,09 (d, J=6,8 Hz, 3 H) ; 1,63 (m, 1 H) ; 1,77 (dm, J=25,3 Hz, 2	500

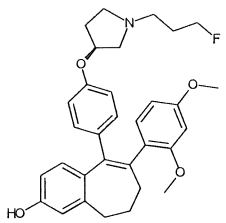
		-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,50 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 - 2,78 (m, 3 H) ; 3,11 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,52 - 6,60 (m, 4 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,02 - 7,20 (m, 4 H) ; 9,36 (s, 1 H)	
57		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(o-tolyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 - 2,22 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,44 (m, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,82 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ;	472

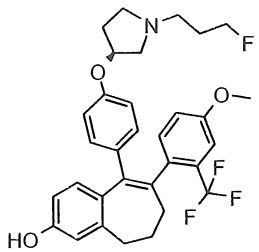
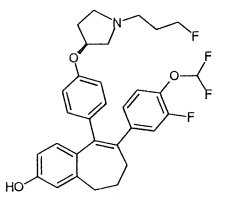
				6,99 - 7,11 (m, 4 H) ; 9,37 (s, 1 H)	
58		6-(2-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 - 2,85 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 4 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 7,08 - 7,20 (m, 3 H) ; 7,39 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	492
59		2-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-5-metoxy-benzonitril	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,14 - 2,26 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ;	513

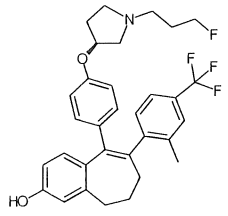
				2,80 (m, 3 H) ; 3,76 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,17 (dd, J=2,8 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,21 (d, J=2,8 Hz, 1 H) ; 7,33 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
60		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 - 2,27 (m, 5 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58 - 2,69 (m, 2 H) ; 2,77 (m, 1 H) ; 2,85 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 4 H) ; 6,70 (m, 3 H) ; 7,14 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,32 - 7,45 (m, 2 H) ; 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1	526

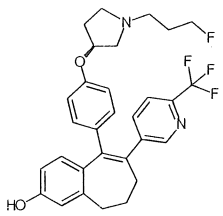
				H) ; 9,40 (s, 1 H)	
61		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,24 (m, 5 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 2 H) ; 2,73 - 2,80 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,20 (dd, J=6,0 và 8,8 Hz, 1 H) ; 7,32 (dt, J=2,8 và 8,8 Hz, 1 H) ; 7,60 (dd, J=2,8 và 9,6 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	544
62		6-(4-etoxy-2,5-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,30 (t, J=7,0 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,11 - 2,23 (m, 3 H) ; 2,39	538

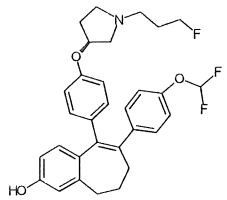
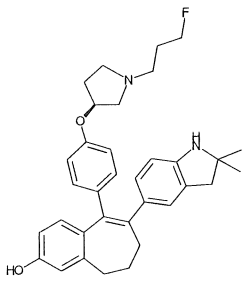
		benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,47 (t , J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m , 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,5 Hz, 1 H) ; 4,04 (q, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,92 (dd, J=7,4 và 11,2 Hz, 1 H) ; 7,00 (dd, J=7,0 và 11,8 Hz, 1 H) ; 9,41 (s , 1 H)	
63		hydroclorua của axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1,92 - 2,30 (m, 8 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,89 (m, 2 H) ; 3,09 - 3,40 (m, 4 H) ; 3,67 (m , 2 H) ; 3,70 (s, 3 H) ; 4,52 (td, J=5,7 và 47,0 Hz, 2 H) ; 4,95 - 5,08 (m, 1 H) ; 6,63 (dd, J=2,6 và 8,5 Hz, 1 H) ; 6,68 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ;	530

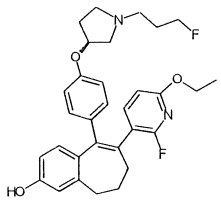
				6,73 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,84 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,84 (dd, J=1,9 và 8,0 Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 10,30 (s , 0,5 H) ; 10,64 (s , 0,5 H) ; 12,86 (s , 1 H)	
4		6-(2,4-đimetoxyphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,99 (m, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,70 (s, 6 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,29 (dd, J= 2,5 và 8,5 Hz, 1 H) ; 6,49 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 6,54 (d, J=1,5 Hz, 2 H) ; 6,56 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,68 (t, J=1,5	518

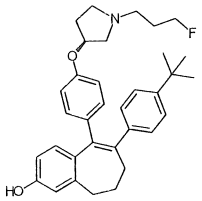
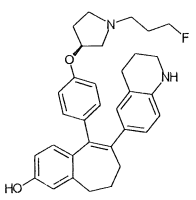
				Hz, 1 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,75 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,30 (s, 1 H)	
65		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 2 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,72 - 2,81 (m, 2 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 7,00 (dd, J=2,8 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,17 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,27 (d J=2,8 Hz, 1 H) ; 9,39 (s , 1 H)	556
66		6-[4-(diflometoxy)-3-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ;	542

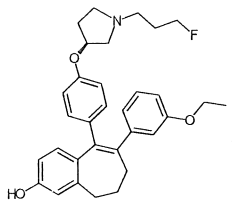
		flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,05 (m, 2 H) ; 2,15 2,15 - 2,28 2,28 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,96 (d , J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,07 - 7,18 (m, 2 H) ; 7,19 (t, J=73,8 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
67		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,21 (s, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4	540

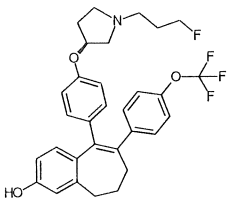
				H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,22 (dd, J=3,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,38 (d , J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,47 (s , 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
68		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,31 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,72 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,83 (dd, J=2,5 và 8,2 Hz, 1 H) ; 8,40 (d,	527

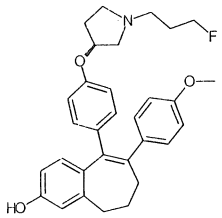
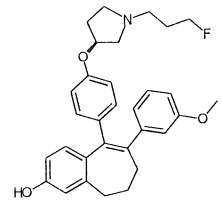
				J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,50 (s , 1 H)	
69		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,05 - 2,29 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,55 (d, J=1,5 Hz, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (s, 1 H) ; 6,97 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,25 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,29 (t, J=74,5 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	524
70		6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,13 (m, 2 H) ; 1,18 (s, 6 H) ; 1,65 - 1,88 (m, 3 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,33 -	527

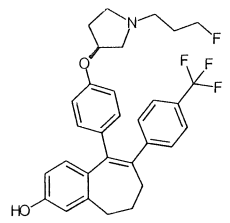
		yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,70 (m , 7 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 5,34 (s, 1 H) ; 6,19 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,48 - 6,75 (m, 9 H) ; 9,28 (s, 1 H)	
71		6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 0,77 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,71 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,17 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,22 (m, 1 H) ; 2,35 - 2,93 (m , 6 H) ; 2,68 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,58 (dd, J=8,3 và 10,2 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	521

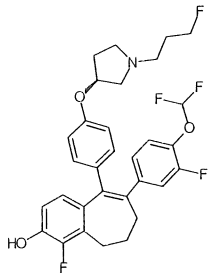
72		6-(4-tert-butylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,21 (s, 9 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,03 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,18 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 9,35 (s, 1 H)	514
73		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinoli	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 - 1,88 (m, 5 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,43 - 2,52 (m , 4	513

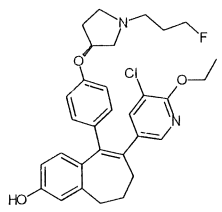
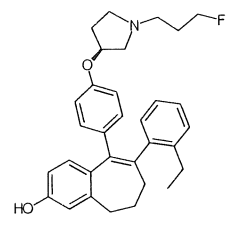
		n-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,59 - 2,69 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,10 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 5,52 (s, 1 H) ; 6,17 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,52 (m, 2 H) ; 6,59 - 6,66 (m, 5 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,28 (s , 1 H)	
74		6-(3-etoxyphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,82 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1	502

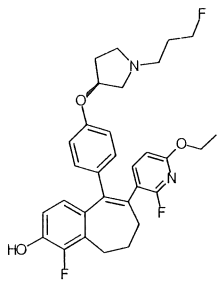
				H) ; 6,55 (m, 2 H) ; 6,59 - 6,71 (m, 6 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,07 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 9,37 (s, 1 H)	
75		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,0 Hz, 6 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,41 (m, 1 H) ; 2,48 (m,, 2 H) ; 2,57 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 1 H) ; 2,78 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,82 (m, 1 H) ; 4,17 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,03 (ddd, J=1,3 và 2,8 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,16 (d, J=2,8 Hz, 1 H) ; 7,18 (d , J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,28 (d,	542

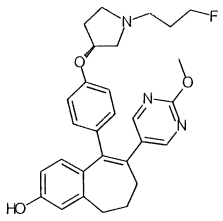
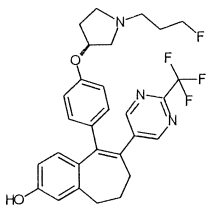
				J=8,9 Hz, 2 H)	
76		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,23 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,69 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,7 Hz, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (m, 4 H) ; 7,04 (d, J=8,7 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	488
77		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t,	488

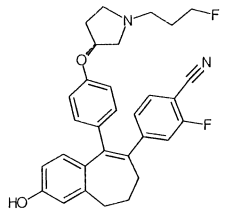
		2-ol		J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,49 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,62 - 6,70 (m, 4 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,08 (m, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
78		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,29 (m, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 - 2,55 (m , 3 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,32	526

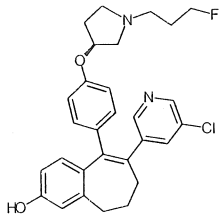
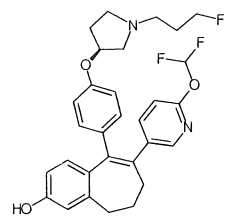
				(d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
79		6-[4-(diflometoxy)-3-flo-phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,98 (dd, J=2,5 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,10 - 7,18 (m, 2 H) ; 7,19 (t, J=73,5 Hz, 1 H) ; 9,87 (m , 1 H)	560

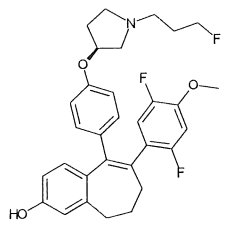
80		6-(5-clo-6-etoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,57 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,60 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 7,80 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	537
81		6-(2-etylphenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,08 (t, J=7,6 Hz, 3 H) ; 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 - 2,22 (m, 5 H) ;	486

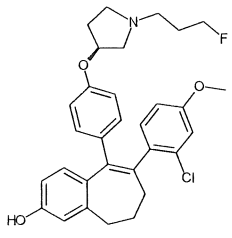
		benzo[7]anulen-2-ol		2,35 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,58 - 2,82 (m, 6 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,98 - 7,05 (m, 2 H) ; 7,11 (m, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H)	
82		6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,3 Hz,	539

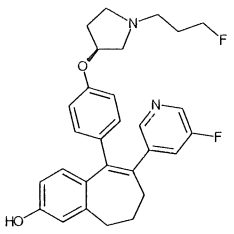
				1 H) ; 6,60 (dd, J=1,4 và 8,3 Hz, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (m, 3 H) ; 7,59 (dd, J=8,3 và 10,2 Hz, 1 H) ; 9,89 (m, 1 H)	
83		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,16 - 2,30 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,86 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 8,31 (s, 2 H) ; 9,46 (s , 1 H)	490
84		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 - 1,86 (m, 3 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,21	528

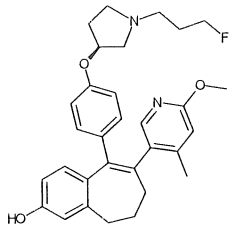
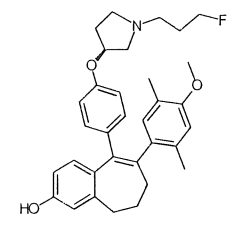
		[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,30 - 2,58 (m , 6 H) ; 2,61 - 2,82 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 8,74 (s, 2 H) ; 9,56 (s, 1 H)	
85		2-flo-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]benzonitril	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,28 (d, J=11,5 Hz, 1	501

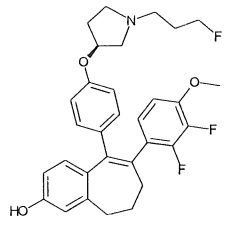
				H) ; 7,68 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 9,50 (s, 1 H)	
86		6-(5-clo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, ,J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,70 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 8,18 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,49 (s , 1 H)	493
87		6-[6-(diflometoxy)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ;	525

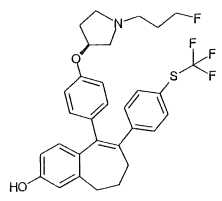
		flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,62 (t, J=73,1 Hz, 1 H) ; 7,68 (dd, J=2,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,96 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 9,46 (s, 1 H)	
88		6-(2,5-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz,	524

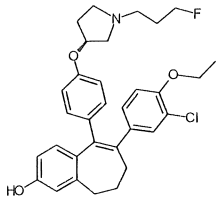
		2-ol		2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,79 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,93 (dd, J=7,3 và 11,2 Hz, 1 H) ; 6,99 (dd, J=7,1 và 12,1 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
89		6-(2-clo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,23 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70 - 2,82 (m, 3 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55	522

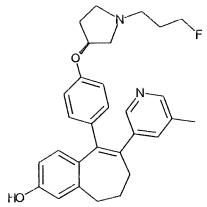
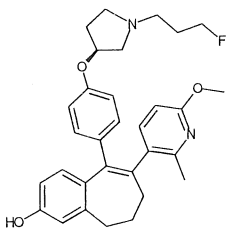
				(s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (dd, J=2,6 và 8,8 Hz, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,97 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 7,00 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 9,38 (s , 1 H)	
90		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-flo-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,52 (td, J=2,9 và 10,4 Hz,	477

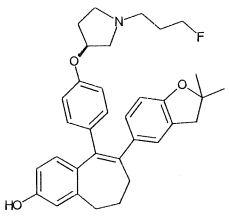
				1 H) ; 8,09 (t, J=2,9 Hz, 1 H) ; 8,27 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 9,48 (s , 1 H)	
91		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-4-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 2 H) ; 2,79 (m, 2 H) ; 3,75 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,57 (s, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,71 (s, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	503
92		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2,5-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,98 - 2,22 (m, 5 H) ;	516

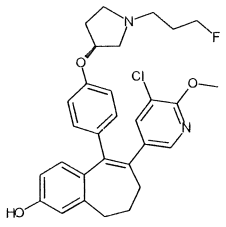
		dimetyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,01 (s, 3 H) ; 2,04 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H, 1 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,55 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,61 (s, 1 H) ; 6,68 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,34 (s, 1 H)	
93		6-(2,3-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,14 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,82 (s, 3 H) ; 4,47 (td,	524

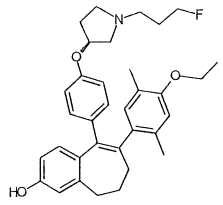
				J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,80 - 6,94 (m, 2 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
94		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,25 (d, J=8,4 Hz, 2 H) ; 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2	558

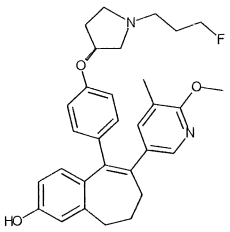
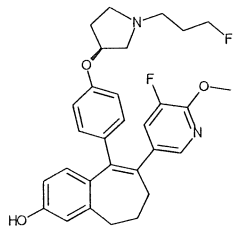
				H) ; 9,46 (s, 1 H)	
95		6-(3-clo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,03 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,03 (dd, J=2,6 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,11 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	536

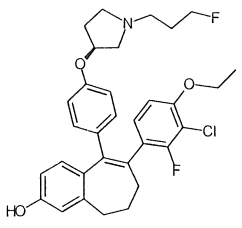
96		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,20 (s, 3 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,42 (t, J=2,3 Hz, 1 H) ; 8,01 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 8,10 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	473
97		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-2-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,24 (m, 5 H) ;	503

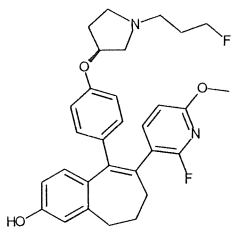
		metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,20 (s, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m , 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,77 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,51 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
98		6-(2,2-dimetyl-3H-benzofuran-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,35 (s, 6 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz,	528

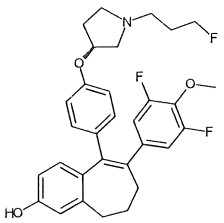
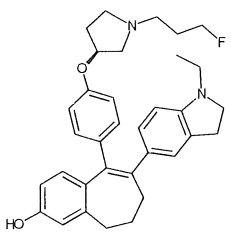
				1 H) ; 2,84 (s, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,47 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,54 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (dd, J=2,5 và 8,3 Hz, 1 H) ; 6,91 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,33 (s, 1 H)	
99		6-(5-clo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,33 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,3 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,1 và 10,5 Hz, 1 H) ; 3,86 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,69 (d,	523

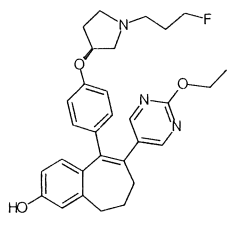
				J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,79 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,61 (dd, J=2,3 Hz, 1 H) ; 7,82 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
100		6-(4-etoxy-2,5-dimetyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 (s, 6 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (m, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,95 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,53 (s, 2 H) ; 6,55 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,60 (s, 1 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (t, J=1,0 Hz, 1 H) ; 6,80 (s, 1 H) ;	530

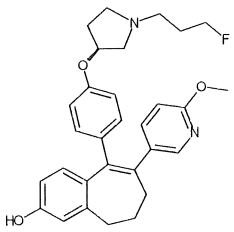
				9,33 (s, 1 H)	
101		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-5-metyl-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (s, 3 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,79 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,32 (d, J=3,0 Hz, 1 H) ; 7,67 (d, J=3,0 Hz, 1 H) ; 9,39 (s , 1 H)	503
102		6-(5-flo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,38	507

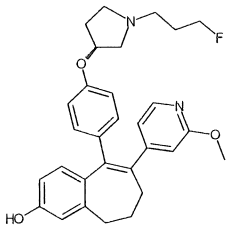
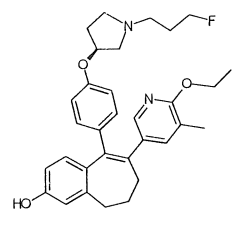
		yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,86 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,79 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,42 (dd, J=2,0 và 11,9 Hz, 1 H) ; 7,68 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	
103		6-(3-clo-4-etoxy-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,16 - 2,23 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,68 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và	554

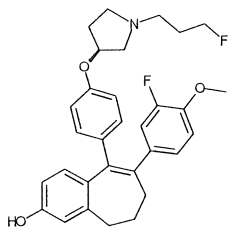
				10,4 Hz, 1 H) ; 4,10 (q, J=7,2 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,83 (d, J=9,0 Hz, 1 H) ; 7,03 (t, J=9,0 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
104		6-(2-flo-6-metoxy-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 6,64	507

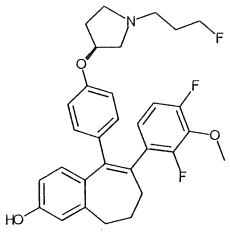
				(d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,59 (dd, J=8,2 và 10,1 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
105		6-(3,5-diflo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,2 và 10,5 Hz, 1 H) ; 3,85 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,83 (d , J=10,0 Hz, 2 H) ; 9,44 (s, 1 H)	524
106		6-(1-etylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolid	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80	527

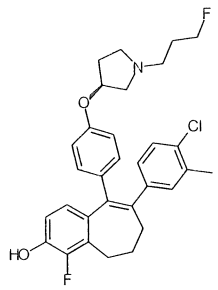
		in-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (m, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,74 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,02 (q, J=7,4 Hz, 2 H) ; 3,22 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,25 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 6,52 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,29 (s, 1 H)	
107		6-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,65 - 1,88 (m, 3 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,16 - 2,29 (m, 3 H) ; 2,35 - 2,58 (m, 4 H) ; 3,68 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,27 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1	504

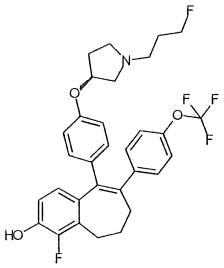
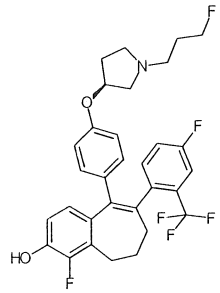
				và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 8,29 (s, 2 H) ; 9,46 (s , 1 H)	
108		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,3 Hz, 1 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,63 (m, 3 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,45 (dd, J=2,5 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,40 (s , 1 H)	489

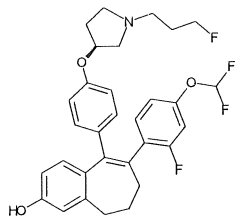
109		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxy-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,76 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,51 (s, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,67 (m, 3 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,92 (d, J=5,4 Hz, 1 H) ; 9,47 (s, 1 H)	489
110		6-(6-etoxy-5-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,36 (t, J=7,3 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (s, 3 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H)	517

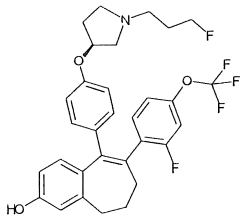
				; 2,54 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,22 (q, J=7,3 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,32 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 9,39 (s , 1 H)	
111		6-(3-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,77 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76	506

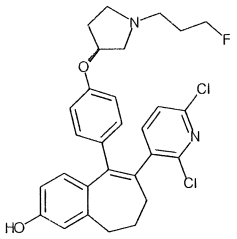
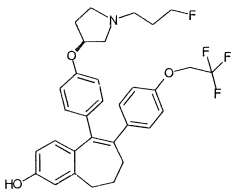
				(m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,86,85 - 6,92 (m, 2 H) ; 6,95 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
112		6-(2,4-diflo-3-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,74 (s, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (m, 3 H) ; 6,90 (ddd, J=6,2 và 8,5 và 9,0 Hz, 1 H) ; 6,98 (ddd, J=2,2 và 9,0 và 11,0 Hz, 1 H) ; 9,43 (s	524

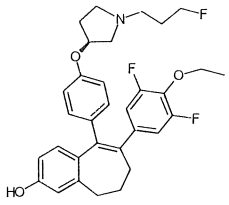
				, 1 H)	
113		6-(4-clo-3-metyl-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,20 (s, 3 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,73 - 2,82 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (dd, J=2,5 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,13 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,80 (m, 1 H)	524

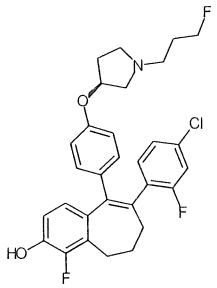
114		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,15 (d , J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,23 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 9,79 (s , 1 H)	560
115		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-flo-2-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 3 H) ;	562

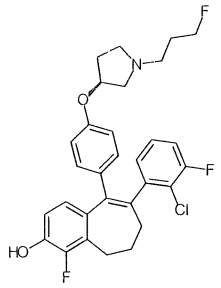
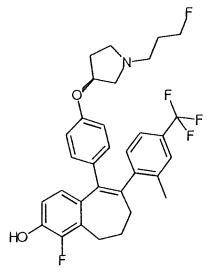
		benzo[7]anulen-2-ol		2,99 (s, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,60 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,21 (dd, J=6,0 và 8,9 Hz, 1 H) ; 7,32 (dt J=3,0 và 8,9 Hz, 1 H) ; 7,60 (dd, J=3,0 và 9,5 Hz, 1 H) ; 9,80 (s , 1 H)	
116		6-[4-(diflometoxy)-2-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,59 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ;	542

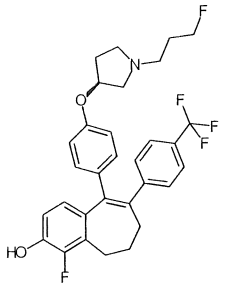
				6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,87 (dd, J=2,7 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,97 (dd, J=2,7 và 10,7 Hz, 1 H) ; 7,20 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,23 (t, J=73,8 Hz, 1 H) ; 9,43 (s , 1 H)	
117		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 7,08 (d , J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,22 (d , J=10,2 Hz, 1 H) ; 7,29 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,44	560

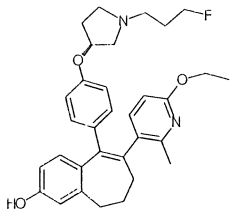
				(s, 1 H)	
118		6-(2,6-diclo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, d ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,17 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,68 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,99 (s , 1 H)	527
119		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (m , 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80	556

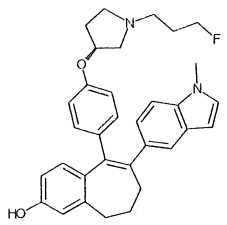
		2-ol		(m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,68 (q, J=8,9 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,85 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 7,08 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 9,34 (s, 1 H)	
120		6-(4-etoxy-3,5-diflo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,34 (t, J=7,2 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,27 - 2,37 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,09 (q, J=7,2 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69	538

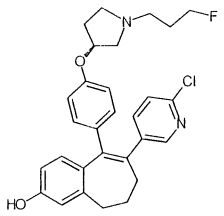
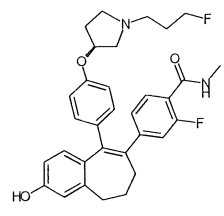
				(s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,82 (d , J=9,9 Hz, 2 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
121		6-(4-clo-2-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,0 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,12 (dd, J=2,5 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,20 (t, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,29 (dd, J=2,2 và 9,8 Hz, 1 H) ; 9,87 (s , 1 H)	528

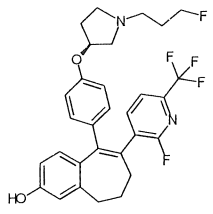
122		6-(2-clo-3-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,77 (m, 2 H) ; 2,99 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,00 (m, 1 H) ; 7,20 (m, 2 H) ; 9,87 (s, 1 H)	528
123		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 3 H) ; 2,22 (s, 3 H) ; 2,35 (m, 1 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,51 (m, 1 H) ; 2,62	558

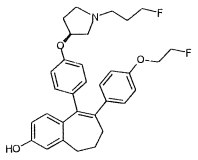
		benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,77 (m, 1 H) ; 2,87 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,8 Hz, 1 H) ; 7,22 (dd, J=3,1 và 7,9 Hz, 1 H) ; 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1 H) ; 7,48 (s, 1 H) ; 9,82 (s , 1 H)	
124		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz,	544

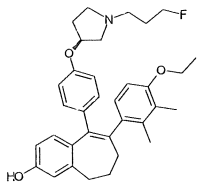
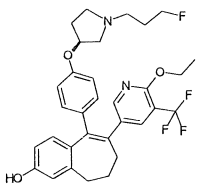
				2 H) ; 6,74 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2 H) ; 7,53 (d, J=8,7 Hz, 2 H) ; 9,88 (s , 1 H)	
125		6-(6-etoxy-2-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,15 (s, 3 H) ; 2,33 - 2,58 (m , 4 H) ; 2,60 - 2,73 (m, 4 H) ; 4,20 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,48 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,32 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	517

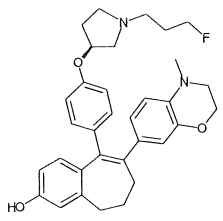
126		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metylindol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,31 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,76 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,69 (m, 1 H) ; 6,27 (d, J=3,2 Hz, 1 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (s, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,93 (dd, J=1,8 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,19 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,22 (d, J=3,2 Hz, 1 H) ; 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 9,32 (s , 1 H)	511

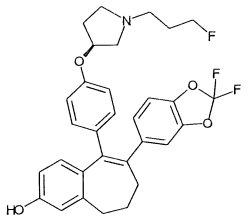
127		6-(6-clo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,35 - 2,59 (m , 4 H) ; 2,69 (m, 3 H) ; 2,81 (m, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,34 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,62 (dd, J=2,6 và 8,3 Hz, 1 H) ; 8,08 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 9,46 (s, 1 H)	493
128		2-flo-4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-N-metyl-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,30 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz,	: 533

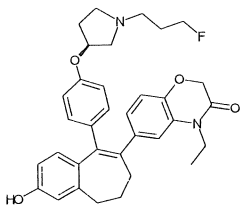
		benzamit		1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,74 (d, J=4,8 Hz, 3 H) ; 2,80 (dd, =6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,98 (dd, J=1,6 và 4,8 Hz, 1 H) ; 7,01 (s , 1 H) ; 7,42 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 8,09 (m, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
129		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,66 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1	545

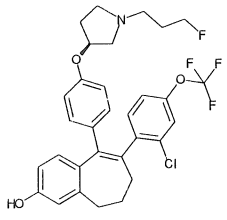
				H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (s, 1 H) ; 7,74 (dd, J=17 và 8,2 Hz, 1 H) ; 8,02 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 9,50 (s, 1 H)	
130		6-[4-(2-floetoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,16 (dm, J=30,3 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,69 (dm, J=48,6 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,76 (d, J=8,9 Hz,	520

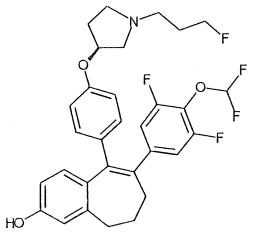
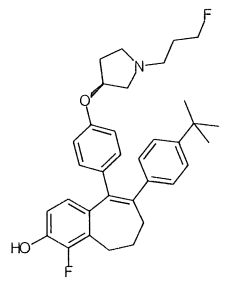
				2 H) ; 7,04 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
131		6-(4-etoxy-2,3-dimetyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 0,80 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,03 (s, 3 H) ; 2,10 (s, 3 H) ; 2,12 - 2,22 (m, 3 H) ; 2,25 - 2,58 (m , 4 H) ; 2,63 (m, 2 H) ; 2,79 (m, 2 H) ; 3,92 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,30 (s, 1 H)	530
132		6-[6-etoxy-5-(triflometyl)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolid	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ;	571

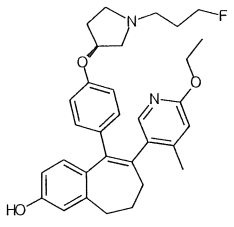
		in-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,08 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,37 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (m, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,68 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 8,15 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
133		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-7-yl)-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz,	529

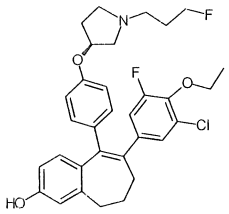
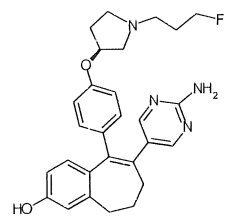
		benzo[7]anulen-2-ol		1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,76 (s, 3 H) ; 2,81 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,17 (m, 2 H) ; 4,12 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=2,2 Hz, 1 H) ; 6,47 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,52 (s, 2 H) ; 6,53 (dd, J=2,2 và 8,5 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,28 (s, 1 H)	
134		6-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,61 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47	538

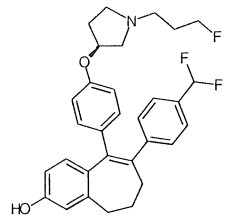
				(td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (dd, J=2,0 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,25 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,28 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
135		4-etyl-6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-1,4-benzoxazin-3-on	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 0,80 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,67 (q , J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,55 (s, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,65 (d,	557

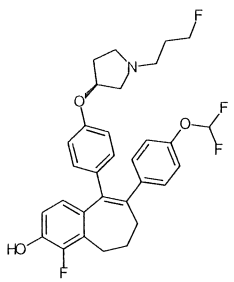
				J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,82 (s, 1 H) ; 6,85 (s, 2 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
136		6-[2-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,19 (d , J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,50 (s , 1 H) ; 9,45 (s , 1 H)	576

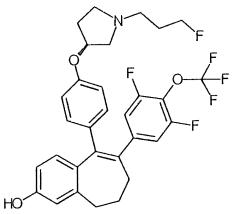
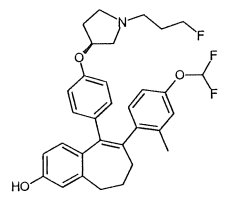
137		6-[4-(diflometoxy)-3,5-diflo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,16 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,99 (d , J=8,4 Hz, 2 H) ; 7,19 (t, J=72,5 Hz, 1 H) ; 9,38 (s , 1 H)	560
138		6-(4-tert-butylphenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,22 (s, 9 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ;	532

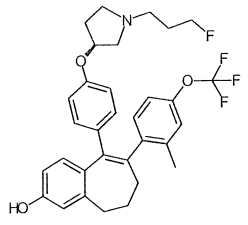
		benzo[7]anulen-2-ol		2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,77 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,39 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,04 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 9,74 (s, 1 H)	
139		6-(6-etoxy-4-metyl-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,35 - 2,88 (m , 8 H) ; 4,19 (m, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,70 (s, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	517

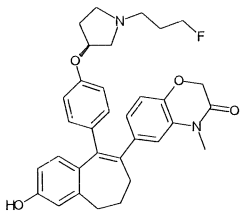
140		6-(3-clo-4-etoxy-5-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,81 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,17 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,05 (q, J=7,2 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,97 (dd, J=2,5 và 12,5 Hz, 1 H) ; 6,99 (t, J=2,5 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	554
141		6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolid	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,17 -	475

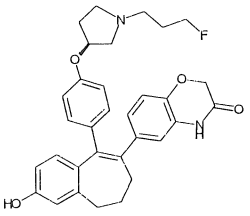
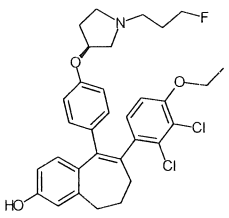
		in-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		2,26 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,57 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,82 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,43 (s , 2 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,95 (s, 2 H) ; 9,34 (s, 1 H)	
142		6-[4-(diflometyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d,	508

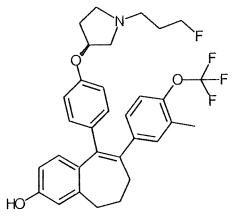
				J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (t, J=56,1 Hz, 1 H) ; 7,24 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
143		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,78 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d , J=8,8 Hz, 3 H) ; 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,18 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,19 (t, J=74,3 Hz, 1 H) ; 9,80 (s , 1 H)	542

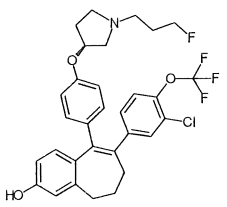
144		6-[3,5-diflo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,69 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,10 (d , J=9,8 Hz, 2 H) ; 9,48 (s, 1 H)	578
145		6-[4-(diflometoxy)-2-metyl-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,12 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1	538

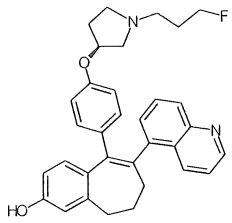
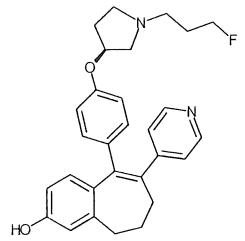
		benzo[7]anulen-2-ol		H) ; 2,59 - 2,81 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,83 (dd, J=2,5 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,91 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 7,05 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,15 (t, J=74,5 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
146		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 - 2,13 (m, 5 H) ; 2,16 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,59 - 2,81 (m, 4 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 7,01 (d,	556

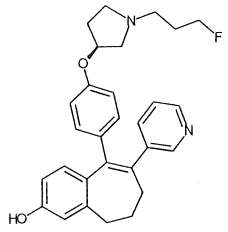
				J=9,1 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=2,8 Hz, 1 H) ; 7,12 (dd, J=2,9 và 9,1 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
147		6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-4-metyl-1,4-benzoxazin-3-on	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,68 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,00 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,59 (s, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (m, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (m, 2 H) ; 6,82 (s, 1 H) ; 9,39 (s , 1 H)	543

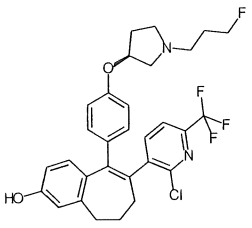
148		6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-4H-1,4-benzoxazin-3-on	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (d, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,51 (s, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,64 (s, 1 H) ; 6,68 - 6,76 (m, 5 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 10,51 (s, 1 H)	529
149		6-(2,3-diclo-4-etoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,42 - 2,56 (m , 3 H) ; 2,60 - 2,85 (m, 4 H) ; 4,08 (m, 2	570

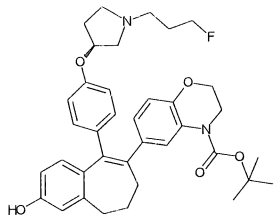
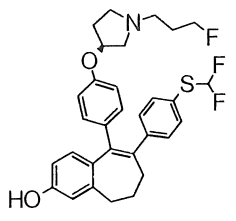
				H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,9 Hz, 1 H) ; 7,02 (d, J=8,9 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
150		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[3-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,13 (s, 3 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,26 (m, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,00	556

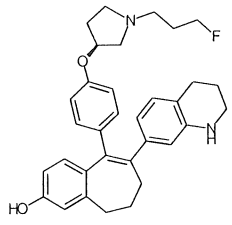
				(dd, J=2,3 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,17 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,25 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
151		6-[3-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,58 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,19 (dd, J=2,2 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,34 (qd, J=1,6 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,36 (d, J=2,2 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	576

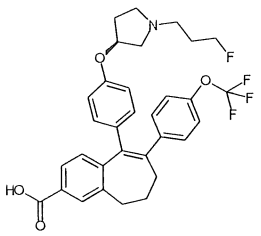
152		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-quinolyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,57 (m, 1 H) ; 1,75 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 3 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,31 (m, 1 H) ; 2,36 - 2,52 (m , 4 H) ; 2,58 (m, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,90 (m, 1 H) ; 4,43 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,61 (m, 1 H) ; 6,43 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,61 (m, 4 H) ; 6,75 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 7,31 (d, J=7,8 Hz, 1 H) ; 7,48 (dd, J=4,5 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,59 (m, 1 H) ; 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 8,30 (d , J=8,9 Hz, 1 H) ; 8,84 (dd, J=2,0 và 4,5 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	509
153		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-pyridyl)-8,9-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20	459

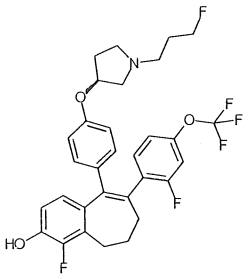
		dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,08 (d, J=6,3 Hz, 2 H) ; 8032 (d, J=6,3 Hz, 2 H) ; 9,48 (s , 1 H)	
154		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4	459

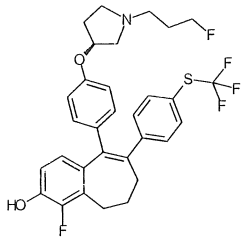
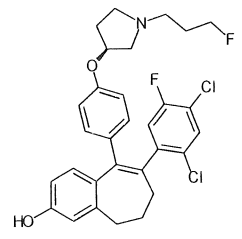
				và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,22 (dd, J=5,0 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,57 (td, J=2,3 và 8,3 Hz, 1 H) ; 8,23 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 8,27 (dd, J=2,3 và 5,0 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
155		6-[2-clo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 - 2,31 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J= 8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (m, 3 H) ; 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H) ; 7,89 (d , J=9,0	561

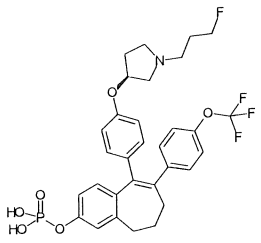
				Hz, 1 H) ; 9,49 (s , 1 H)	
156		tert-butyl 6-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-carboxylat	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,34 (s, 9 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,27 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,71 (t, J=4,5 Hz, 2 H) ; 4,15 (t, J=4,5 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,54 (m, 2 H) ; 6,58 - 6,65 (m, 4 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,58 (s , 1 H) ; 9,32 (s , 1 H)	615
157		6-[4-(diflometylsulfanyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,27 (t,	540

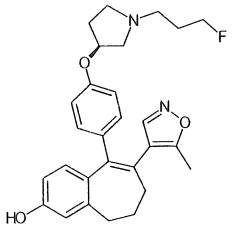
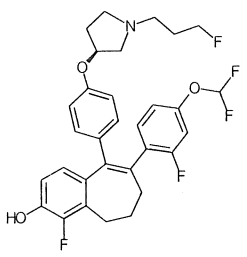
		yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,20 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,36 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,42 (t, J=56,1 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
158		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 - 1,88 (m, 5 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,43 - 2,79 (m , 8 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 3,10 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 5,40 (s, 1 H) ; 6,15 (d,	513

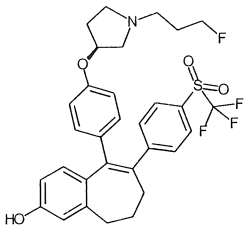
				J=8,3 Hz, 1 H) ; 6,25 (s, 1 H) ; 6,53 (s, 2 H) ; 6,55 - 6,62 (m, 3 H) ; 6,67 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
159		axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,12 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,84 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,19 (d , J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,74 (dd, J=1,9 và 8,4	570

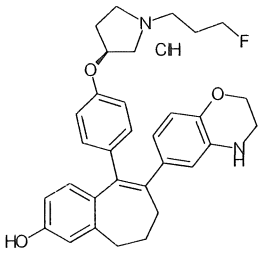
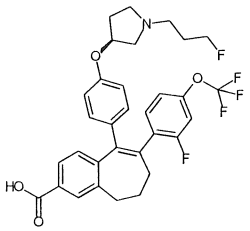
				Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 12,84 (m, 1 H)	
160		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,03 - 2,24 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,09 (dd, J=3,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,23 (dd, J=3,0 và 10,3 Hz, 1 H) ; 7,30 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,89 (m, 1 H)	578

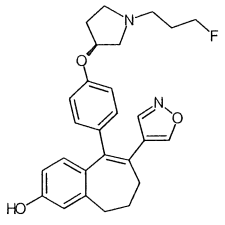
161		1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,5 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,28 (d, J=8,4 Hz, 2 H) ; 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2 H) ; 9,82 (m, 1 H)	576
162		6-(2,4-diclo-5-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,14 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t,	544

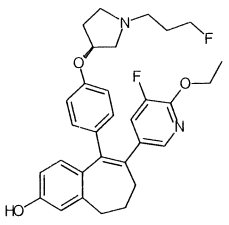
		benzo[7]anulen-2-ol		J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,86 (m, 4 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,29 (d, J=9,9 Hz, 1 H) ; 7,73 (d, J=7,1 Hz, 1 H) ; 9,47 (s , 1 H)	
163		[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,82 - 2,11 (m, 5 H) ; 2,27 (m, 3 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,80 - 3,30 (m , 6 H) ; 4,50 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,90 (dd, J=3,3 và 8,8 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=3,3 Hz, 1 H) ; 7,15 (d , J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,23 (d,	622

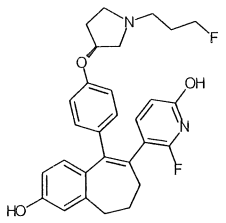
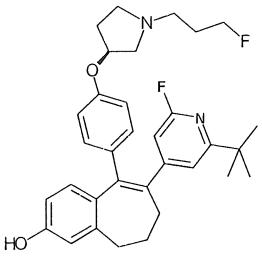
				J=8,8 Hz, 2 H)	
164		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(5-metylisoxazol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 - 1,90 (m, 3 H) ; 1,81 (s, 3 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12 (m, 2 H) ; 2,22 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,58 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,59 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,81 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,80 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 8,39 (s, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	463
165		6-[4-(diflometoxy)-2-flo-phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63	560

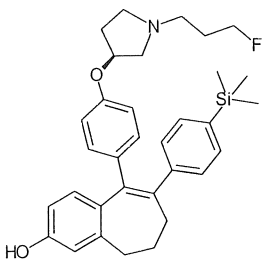
		benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,79 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,40 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (t, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,89 (dd, J=2,5 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,99 (dd, J=2,5 và 10,8 Hz, 1 H) ; 7,22 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,25 (t, J=73,8 Hz, 1 H) ; 9,83 (s , 1 H)	
166		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfonyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,30 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ;	590

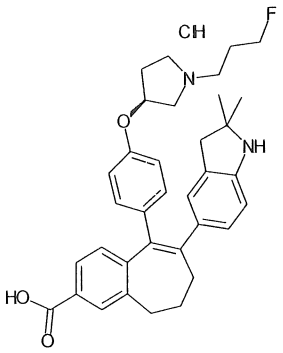
				6,59 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (s, 1 H) ; 7,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,90 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,55 (s, 1 H)	
167		6-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol hydroclorua	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,92 - 2,60 (m , 8 H) ; 2,62 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 3,11 - 4,00 (m, 8 H) ; 4,11 (m, 2 H) ; 4,53 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 5,03 (m, 0,5 H) ; 5,09 (m, 0,5 H) ; 6,31 (d , J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,47 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,50 - 6,58 (m, 3 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,38 (m , 1 H) ; 10,50 (m , 0,5 H) ; 11,03 (m , 0,5 H)	515
168		axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ;	588

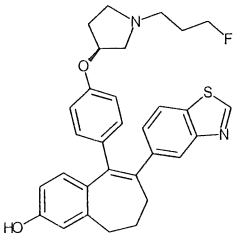
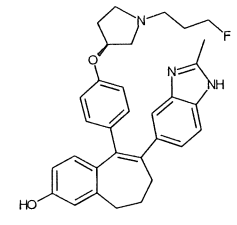
		yl]oxyphenyl]-6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic		2,10 - 2,23 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,42 - 2,55 (m , 3 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,85 (m, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,86 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,11 (d , J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,29 (d , J=10,2 Hz, 1 H) ; 7,35 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,73 (dd, J=2,0 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 12,96 (m, 1 H)	
169		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-isoxazol-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,75 - 1,90 (m, 3 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,27 (m, 3 H) ; 2,38 - 2,55 (m , 4 H) ; 2,60 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,62 - 2,75 (m, 2 H) ; 2,85 (m, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H)	449

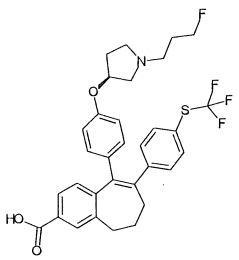
				; 4,85 (m, 1 H) ; 6,55 (m, 2 H) ; 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,82 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,55 (s, 1 H) ; 8,74 (s, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H)	
170		6-(6-etoxy-5-flo-3-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,30 t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,18 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,68 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,43 (dd, J=2,1 và 11,9 Hz,	521

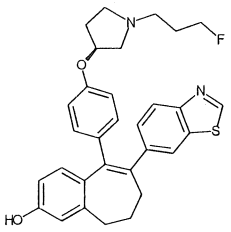
				1 H) ; 7,65 (d, J=2,1 Hz, 1 H) ; 9,44 (s, 1 H)	
171		6-flo-5-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]pyridin-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,67 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,40 (dd, J=1,5 và 8,2 Hz, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 7,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,48 (dd, J=8,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H) ; 11,11 (m, 1 H)	493
172		6-(6-tert-butyl-2-flo-4-pyridyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,01 (s, 9 H) ; 1,67 (m, 1 H) ; 1,77 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05	533

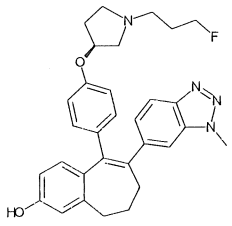
		yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,51 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,57 (m, 2 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,78 (s, 1 H) ; 6,81 (s, 1 H) ; 9,51 (s, 1 H)	
173		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-trimetylsilylphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 0,20 (s, 9 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,26 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,27 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,62 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1	530

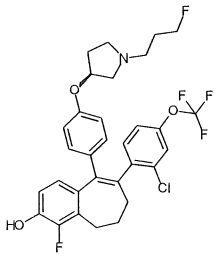
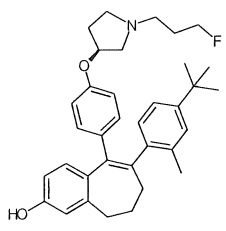
				và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,11 (d, J=8,0 Hz, 2 H) ; 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2 H) ; 9,41 (s, 1 H)	
174		hydroclorua của axit 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,18 (s, 6 H) ; 1,70 - 3,00 (m , 12 H) ; 2,22 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,58 (s, 2 H) ; 2,79 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,50 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,89 (m , 1 H) ; 5,51 (s , 1 H) ; 6,20 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 6,65 - 3,73 (m, 3 H) ; 6,79 (m, 3 H) ; 6,82 (d, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,70 (dd, J=2,5 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,85 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 12,79 (s, 1 H)	555

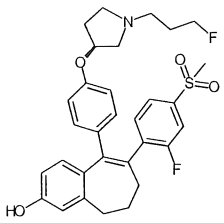
175		6-(1,3-benzothiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, δppm) : 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,34 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,76 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,23 (dd, J=1,8 và 8,4 Hz, 1 H) ; 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	515
176		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38	512

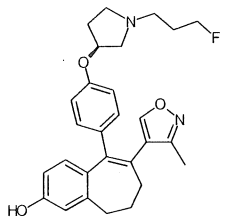
		7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 1 H) ; 2,41 (s, 3 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,5 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,89 (dd, J=1,7 và 8,4 Hz, 1 H) ; 7,10 - 7,28 (m , 2 H) ; 9,38 (s, 1 H) ; 12,00 (m , 1 H)	
177		axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometylsulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,83 (t,	586

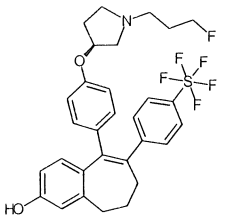
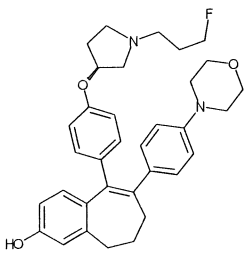
				J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,83 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,53 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,72 (dd, J=1,9 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,88 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 12,90 (m, 1 H)	
178		6-(1,3-benzothiazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,16 (m, 1 H) ; 2,35 (m, 3 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,76 (dd, J=6,3 và 10,5 Hz, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 - 6,62 (m, 4 H) ; 6,71 (d, J=2,5 Hz, 1 H) ; 6,73	515

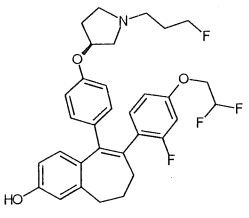
				(d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,25 (dd, J=1,8 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,82 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,94 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 9,29 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
179		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylbenzotriazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,31 - 2,53 (m , 6 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,72 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,20 (s, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,05 (dd, J=1,5 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,68 (s , 1 H) ; 7,70 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	513

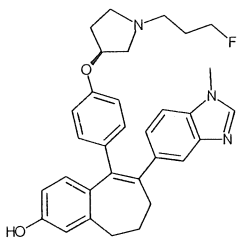
180		6-[2-clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 - 2,28 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70 - 2,81 (m, 2 H) ; 2,99 (m, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,75 (t, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,27 (dd, J=2,1 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,51 (d, J=2,1 Hz, 1 H) ; 9,85 (s , 1 H)	594
181		6-(4-tert-butyl-2-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,21 (s, 9 H) ; 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,00 - 2,24 (m, 5 H) ; 2,11 (s, 3 H) ; 2,37 (m, 1 H)	528

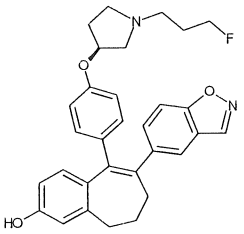
		benzo[7]anulen-2-ol		; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 - 2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,53 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,92 (dd, J=3,3 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,04 (d , J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,09 (s , 1 H) ; 9,33 (s, 1 H)	
182		6-(2-flo-4-metylsulfonyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,26 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,3 Hz, 2 H) ; 2,79 (dd, J=6,1 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,22 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,72	554

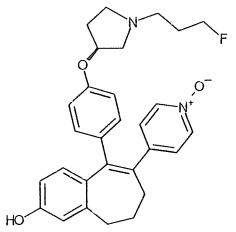
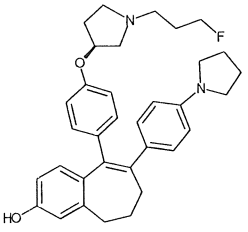
				(m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (m, 3 H) ; 7,47 (t, J=8,0 Hz, 1 H) ; 7,59 (dd, J=1,8 và 8,0 Hz, 1 H) ; 7,62 (dd, J=1,8 và 9,1 Hz, 1 H) ; 9,49 (s, 1 H)	
183		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylisoxazol-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,64 (s, 3 H) ; 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 1 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,49 (m, , 2 H) ; 2,53 - 2,71 (m, 4 H) ; 2,82 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,0 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,80 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,81 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 8,72 (s, 1 H) ; 9,42 (s, 1 H)	463

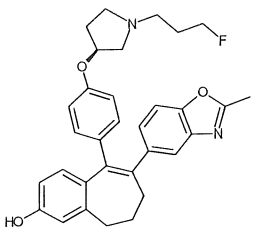
184		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(pentaflosulfanyl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,29 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,31 (d , J=9,0 Hz, 2 H) ; 7,68 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 9,46 (s, 1 H)	584
185		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-morpholinophenyl)-8,9-dihydro-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,01 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,26 (m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t,	543

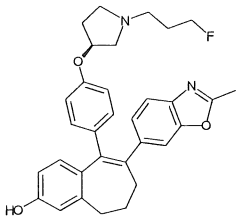
		7H-benzo[7]anulen-2-ol		J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,05 (m, 4 H) ; 3,70 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,67 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,74 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 6,98 (d, J=9,0 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
186		6-[4-(2,2-difloetoxy)-2-flo-phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,13 - 2,23 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,29	556

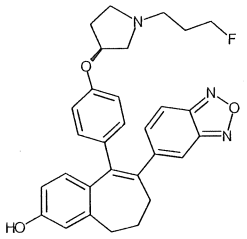
				(dt, J=3,7 và 14,8 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,35 (tt, J=3,7 và 54,5 Hz, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (dd, J=2,7 và 8,7 Hz, 1 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (dd, J=2,7 và 11,9 Hz, 1 H) ; 7,07 (t, J=8,7 Hz, 1 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
187		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metylbenzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,32 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,48 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,78 (s, 3 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H)	512

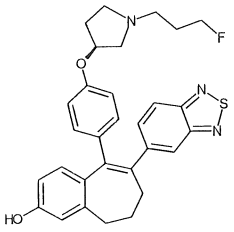
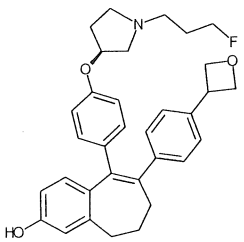
				; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,32 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,40 (s, 1 H) ; 8,07 (s, 1 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
188		6-(1,2-benzoxazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,21 (m, 3 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,3 Hz, 2 H) ; 2,56 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,78 (m, 1 H) ; 6,54 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,79 (d, J=9,0 Hz, 1 H) ; 7,20 (dd, J=2,0 và 9,0 Hz, 1 H) ; 7,27	499

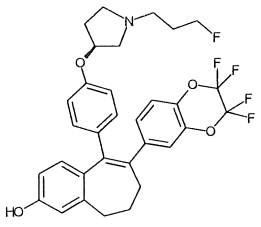
				(d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 9,35 (s , 1 H) ; 11,00 (m , 1 H)	
189		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-oxiđopyridin-1-ium-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,07 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,25 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,58 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,82 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,79 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,70 (m, 3 H) ; 6,80 (t, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,08 (d, J=7,3 Hz, 2 H) ; 7,97 (d, J=7,3 Hz, 2 H) ; 9,45 (s, 1 H)	475
190		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-pyrolidin-1-ylphenyl)-8,9-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,90 (m, 4 H) ; 2,00 (m, 2 H) ; 2,14 - 2,25	527

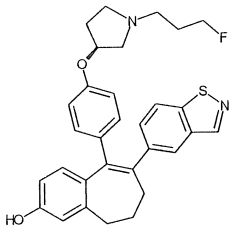
		dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,62 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,14 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,32 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,52 (d, J=1,5 Hz, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,66 (t, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
191		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,36 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,53 (s, 3 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ;	513

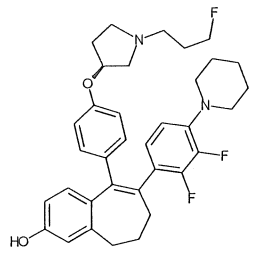
				2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,45 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J= 8,8 H z, 2 H) ; 7,10 (dd, J=1,8 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,38 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 7,41 (d J=8,5 Hz, 1 H) ; 9,38 (s, 1 H)	
192		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metyl-1,3-benzoxazol-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,37 (m, 1 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,54 (s, 3 H) ; 2,60 - 2,73 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,58 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70	513

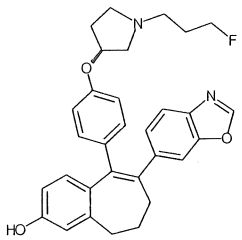
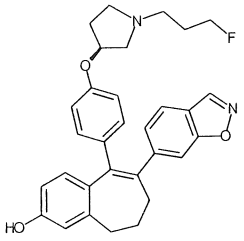
				(s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,08 (dd, J=1,6 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,40 (m, 2 H) ; 9,39 (s, 1 H)	
193		6-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,31 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,72 (m, 3 H) ; 2,78 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,75 (m, 1 H) ; 6,60 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (s, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,20 (dd, J=1,3 và 9,4 Hz, 1 H) ; 7,72 (dd, J=1,3 và 9,4 Hz, 1 H) ; 7,83 (t, J=1,3 Hz, 1 H) ; 9,52 (s , 1 H)	500

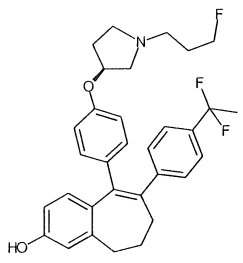
194		6-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,09 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30 - 2,52 (m , 6 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,70 - 2,80 (m, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 6,59 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (s, 1 H) ; 6,80 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,40 (dd, J=2,0 và 9,2 Hz, 1 H) ; 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 9,48 (s, 1 H)	516
195		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(oxetan-3-yl)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,24 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz,	514

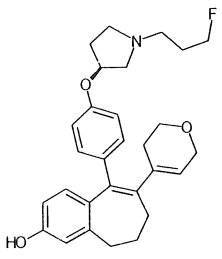
				1 H) ; 2,65 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,3 Hz, 1 H) ; 4,17 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,56 (dd, J=5,9 và 6,9 Hz, 2 H) ; 4,72 (m, 1 H) ; 4,89 (dd, J=5,9 và 8,5 Hz, 2 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,12 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,19 (d, J=8,3 Hz, 2 H) ; 9,38 (s , 1 H)	
196		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2,2,3,3-tetraflo-1,4-benzodioxin-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,66 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td,	588

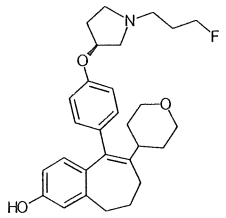
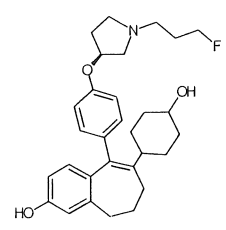
				J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,74 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,07 (dd, J=2,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,15 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,24 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 9,44 (s , 1 H)	
197		6-(1,2-benzothiazol-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,65 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,34 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,73 (m, 3 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,58 (m, 4 H) ; 6,71 (s, 1 H) ; 6,75 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,32 (dd, J=1,8 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,97 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,99 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ;	515

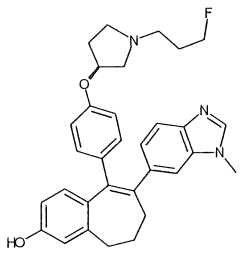
				8,97 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
198		6-[2,3-diflo-4-(1-piperiđyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,50 (m, 2 H) ; 1,60 (m, 4 H) ; 1,69 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,12 - 2,25 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,70 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,94 (m, 4 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,66 (s, 1 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,83 (dt, J=2,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 9,41 (s, 1 H)	577

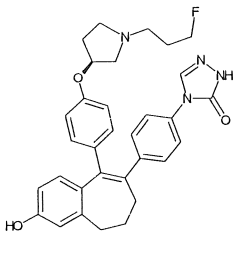
199		6-(1,3-benzoxazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,67 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,4 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,30 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,44 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m , 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,78 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,57 (d, J=1,5 Hz, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,70 (t, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,14 (dd, J=1,7 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,51 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 7,55 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 8,62 (s, 1 H) ; 9,40 (s, 1 H)	499
200		6-(1,2-benzoxazol-6-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolid	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,03 (m, 2 H) ; 2,20	499

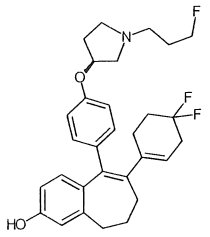
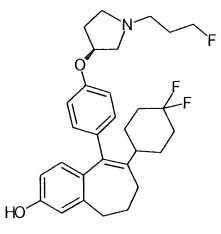
		in-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol		(m, 3 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,57 (s, 2 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,67 (s, 1 H) ; 6,70 - 6,78 (m, 4 H) ; 7,37 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 9,43 (s, 1 H) ; 10,82 (m, 1 H)	
201		6-[4-(1,1-difloetyl)phenyl]-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,91 (t, J=18,8 Hz, 3 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,79 (dd, J=6,3 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47	522

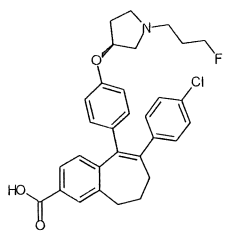
				(td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,55 (s, 2 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,21 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2 H) ; 9,40 (s, 1 H)	
202		6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 - 1,89 (m, 3 H) ; 1,92 (m, 2 H) ; 1,98 - 2,09 (m, 4 H) ; 2,25 (m, 1 H) ; 2,41 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,60 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,68 (m, 1 H) ; 2,83 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,53 (t, J=5,4 Hz, 2 H) ; 3,98 (m, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,81 (m, 1 H) ; 5,51 (m, 1 H) ; 6,52 (m, 2 H) ; 6,64 (s, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92	464

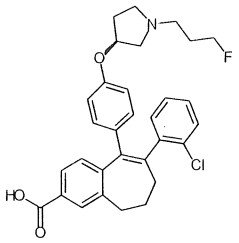
				(d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	
203		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-tetrahydropyran-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,40 (m, 2 H) ; 1,65 (m, 2 H) ; 1,73 - 1,89 (m, 5 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,25 (m, 1 H) ; 2,40 - 2,72 (m , 8 H) ; 2,86 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,14 (m, 2 H) ; 3,84 (m, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,82 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,48 (dd, J=2,6 và 8,5 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,22 (s, 1 H)	466
204		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyxyclohexyl)-8,9-dihydro-7H-	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): đồng phân diaxial trans: 0,97 (m, 2 H) ; 1,38 - 1,58 (m, 4 H) ; 1,72 - 1,89 (m, 5 H) ; 2,02 (m, 2 H) ; 2,28 (m, 2 H) ; 2,32 (m, 1	480

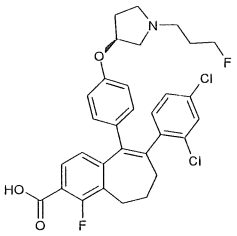
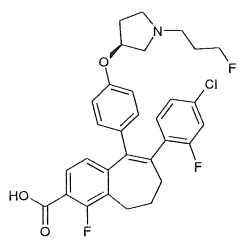
		benzo[7]anulen-2-ol		H) ; 2,48 - 2,55 (m , 6 H) ; 2,61 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,87 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 3,32 (m, 1 H) ; 4,40 (d, J=4,9 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,41 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,48 (dd, J=2,7 và 8,6 Hz, 1 H) ; 6,61 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,89 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 9,20 (s, 1 H)	
205		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(3-metylbenzimidazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,37 (m, 3 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,71 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 và 10,3 Hz, 1 H) ; 3,71 (s, 3 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5	510

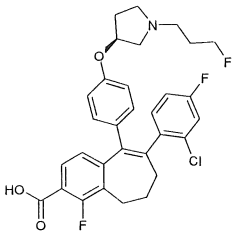
				Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,67 (m, 4 H) ; 6,70 (d, J=1,5 Hz, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,91 (dd, J=1,6 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,35 (m, 2 H) ; 8,08 (s, 1 H) ; 9,36 (s, 1 H)	
206		4-[4-[5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-6-yl]phenyl]-1H-1,2,4-triazol-5-on	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,05 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,47 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,22 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,49 (t, J=8,8 Hz, 2 H)	541

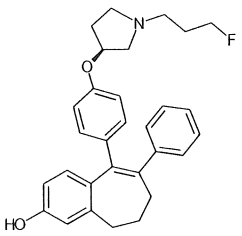
				; 8,31 (s, 1 H) ; 9,40 (s , 1 H) ; 11,92 (s , 1 H)	
207		6-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 - 1,95 (m, 5 H) ; 1,98 - 2,09 (m, 4 H) ; 2,15 (m, 2 H) ; 2,23 (m, 1 H) ; 2,37 - 2,58 (m , 7 H) ; 2,60 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,82 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,81 (m, 1 H) ; 5,35 (m, 1 H) ; 6,53 (s, 2 H) ; 6,63 (s, 1 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,92 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 9,31 (s, 1 H)	498
208		6-(4,4-difloxyclohexyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,55 - 1,90 (m, 11 H) ; 1,95 - 2,10 (m, 4 H) ; 2,25 (m, 1 H) ; 2,42 (m, 1 H) ; 2,46 - 2,52 (m , 3 H) ; 2,56 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,62 (dd, J=3,0 và 10,3 Hz,	500

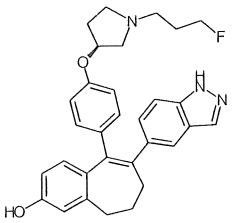
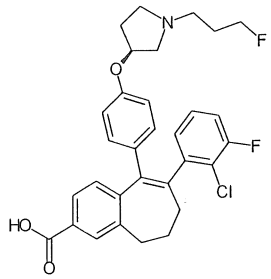
				1 H) ; 2,69 (m, 1 H) ; 2,86 (dd, J=6,3 và 10,6 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,42 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 6,49 (dd, J=2,6 và 8,4 Hz, 1 H) ; 6,62 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,83 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,23 (s, 1 H)	
209		axit 6-(4-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,10 (m, 2 H) ; 2,15 - 2,28 (m, 3 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,81 (m, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,77 (m, 1 H) ; 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,18 (d,	520

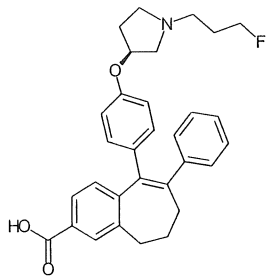
				J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,25 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,71 (dd, J=1,9 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 12,05 (m , 1 H)	
210		axit 6-(2-clophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 - 2,24 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,62 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,93 (m, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,71 (m, 1 H) ; 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,88 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,13 - 7,25 (m, 3 H) ; 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,75 (dd, J=2,0 và 8,5 Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 12,67 (m , 1 H)	520

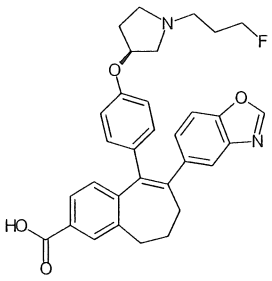
211		axit 6-(2,4-diclophenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,09 - 2,27 (m, 5 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (t , J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,2 và 10,6 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,81 (m, 2 H) ; 3,04 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (d, J=7,8 Hz, 1 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,30 (dd, J=2,2 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, J=2,2 Hz, 1 H) ; 7,65 (t, J=7,8 Hz, 1 H)	572
212		axit 6-(4-clo-2-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,69 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,08 - 2,26 (m, 5 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,54	556

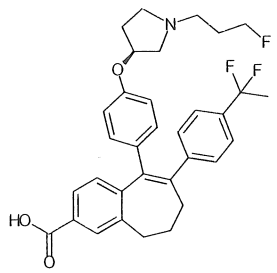
		8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic		(dd, J=2,8 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,64 (m, 1 H) ; 2,80 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,87 (t , J=7,2 Hz, 2 H) ; 4,48 (td, J=6,2 và 47,6 Hz, 2 H) ; 4,76 (m, 1 H) ; 6,67 (d , J=8,8 Hz, 3 H) ; 6,77 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,18 (dd, J=2,1 và 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (t, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,32 (dd, J=2,1 và 9,8 Hz, 1 H) ; 7,60 (t , J=8,0 Hz, 1 H) ; 12,40 (m , 1 H)	
213		axit 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,4 Hz, 2 H) ; 2,04 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,38 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 (m , 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 2 H) ; 3,00 (m, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,51 (d, J=8,2 Hz, 1	556

				H) ; 6,62 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,9 Hz, 2 H) ; 7,08 (dt, J=2,7 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,21 (dt, J=6,4 và 8,7 Hz, 1 H) ; 7,32 (t , J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,40 (dd, J=2,7 và 8,7 Hz, 1 H); 12,00 (m, 1 H)	
214		9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-phenyl-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,04 (m, 2 H) ; 2,19 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,40 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,55 (m, 1 H) ; 2,60 - 2,71 (m, 3 H) ; 2,80 (m, 1 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,56 (m, 2 H) ; 6,59 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,69 (s, 1 H) ; 6,71 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,05 - 7,19 (m, 5 H) ; 9,37 (s, 1 H)	457

215		5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,66 (m, 1 H) ; 1,78 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,06 (m, 2 H) ; 2,17 (m, 1 H) ; 2,29 - 2,40 (m, 3 H) ; 2,43 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (m, 1 H) ; 2,61 (m, 1 H) ; 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,77 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,70 (m, 1 H) ; 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,56 (s, 2 H) ; 6,70 (s, 1 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,09 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,30 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,52 (s, 1 H) ; 7,91 (s, 1 H) ; 9,35 (s, 1 H) ; 12,90 (s, 1 H)	498
216		Axit 6-(2-clo-3-flo-phenyl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,68 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,10 - 2,25 (m, 5 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 2,46 (t,	538

		8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic		J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,53 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,63 (m, 1 H) ; 2,79 (m, 1 H) ; 2,93 (t , J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,46 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,73 (m, 1 H) ; 6,63 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,73 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,05 (m, 1 H) ; 7,24 (m, 2 H) ; 7,77 (dd, J=2,0 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 12,60 (m, 1 H)	
217		Axit 5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-6-phenyl-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,80 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,27 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,41 (m, 1 H) ; 2,48 (m, 2 H) ; 2,58 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,67 (m, 1 H) ; 2,83 (m, 3 H) ; 4,48 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74	486

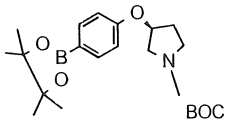
				(m, 1 H) ; 6,62 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,72 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,10 - 7,25 (m, 5 H) ; 7,73 (dd, J=2,0 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 12,84 (m, 1 H)	
218		Axit 6-benzooxazol-5-yl-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,90 - 2,08 (m , 4 H) ; 2,14 (m, 2 H) ; 2,32 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,90 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 3,00 - 3,40 (m , 6 H) ; 4,51 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,98 (m , 1 H) ; 6,70 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,88 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,25 (dd, J=2,0 và 8,6 Hz, 1 H) ; 7,60 (m, 2 H) ; 7,77 (dd, J=2,0 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,69 (s, 1 H) ; 9,92 (m, 1 H) ; 12,85 (m, 1 H)	527

219		Axit 6-[4-(1,1-diflo-etyl)-phenyl]-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-carboxylic	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,70 (m, 1 H) ; 1,79 (dm, J=25,3 Hz, 2 H) ; 1,92 (t, J=19,0 Hz, 3 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,20 (m, 1 H) ; 2,28 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 2,39 (m, 1 H) ; 2,46 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,55 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 (m, 1 H) ; 2,79 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,84 (t, J=7,0 Hz, 2 H) ; 4,47 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,74 (m, 1 H) ; 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,76 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,86 (d, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,27 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,39 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,73 (dd, J=2,0 và 8,1 Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 12,48 (m, 1 H)	550

Các ví dụ sau đây mô tả việc điều chế một số hợp chất theo sáng chế. Số lượng hợp chất được lấy ví dụ dưới đây phù hợp với số lượng hợp chất nêu trong Bảng 1 ở trên. Tất cả các phản ứng được thực hiện dưới khí trơ, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Các hợp chất trung gian:

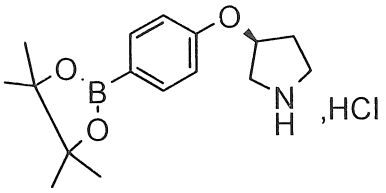
Hợp chất (c). Tert-butyl (3S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2yl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung vào dung dịch 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (**a**) (82,7 g, 364,51 mmol) trong THF (2 l) dưới argon (R)-1-N-Boc-3-hydroxypyrolidin (**b**) (84,43 g, 437,41 mmol) sau đó là N,N,N',N'-tetrametylazođicarboxamit (99,1 g, 546,77 mmol). Hỗn hợp phản ứng trong chuyển thành màu da cam và triphenylphosphin (143,41 g, 546,77 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, trong lúc đó chất kết tủa của triphenylphosphin oxit tạo thành ($Ph_3P=O$). Rót hỗn hợp phản ứng trong nước (1,5 l) và chiết bằng etyl axetat (AcOEt) (3x1,5 l). Làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên magie sulfat ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn vào diisopropylete (1,5 l) và lọc chất rắn tạo thành ($Ph_3P=O$). Cô dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của heptan với AcOEt (90/10; thể tích/thể tích) để tạo ra 145 g (100%) tert-butyl (3S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat (**c**) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,27 (s : 12H) ; 1,39 (s : 9H) ; 2,05 (m : 1H) ; 2,14 (m : 1H) ; 3,37 (3H) ; 3,55 (m, : 1H) ; 5,05 (s : 1H) ; 6,94 (d , J = 8,4 Hz : 2H) ; 7,61 (d , J = 8,4 Hz : 2H)

Hợp chất (d). (3S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2yl)phenoxy]pyrolidin, hydroclorua



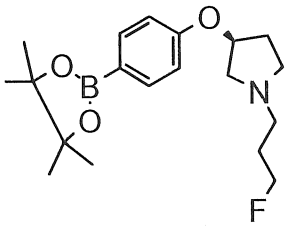
Bổ sung từ từ HCl 4N trong dioxan (250 ml) vào dung dịch (S)-tert-butyl 3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**c**) (80 g, 195,23 mmol) trong MeOH (450 ml).

Sau 1,5 giờ, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và hấp thụ phần cặn vào Et_2O có khuấy để tạo ra chất rắn mà sau đó được lọc và làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất (**d**) 61,8 g (95%) dưới dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,28 (s : 12H) ; 2,10 (m : 1H) ; 2,21 (m : 1H) ; 3,31 (3H) ; 3,48 (m, : 1H) ; 5,19 (m : 1H) ; 6,97 (d , J = 8,4 Hz : 2H) ; 7,63 (d , J = 8,4 Hz : 2H) ; 9,48 (s : 1H) ; 9,71 (s : 1H).

LC/MS (m/z, MH^+): 290

Chất phản ứng (1). (3S)-1-(3-flopropyl)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin

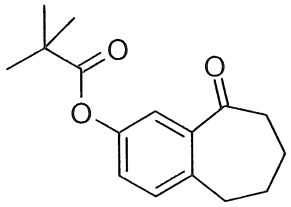


Bổ sung vào huyền phù của (S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrolidin hydroclorua (**d**) (20 g, 61,42 mmol) trong axetonitril (100 ml), K_2CO_3 (21,22 g, 153,54 mmol) và 1-iodo-3-flopropan (12,15 g, 61,42 mmol), dưới argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng axetonitril. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và hấp thụ phần cặn trong DCM và lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng DCM. Cô dịch lọc để tạo ra chất phản ứng (**1**) 21,5 g (100%) dưới dạng bọt màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,27 (s : 12H) ; 1,77 (m : 2H) ; 1,84 (m : 1H) ; 2,27 (m : 1H) ; 2,41 (m : 1H) ; 2,49 (2H) ; 2,62 (dd, J = 2,6 và 10,4Hz : 1H) ; 2,69 (m : 1H) ; 2,83 (dd, J = 6,2 và 10,4Hz : 1H) ; 4,47 (td, J = 6,2 và 47Hz : 2H) ; 4,99 (m : 1H) ; 6,77 (d , J = 8,4 Hz : 2H) ; 7,58 (d , J = 8,4 Hz : 2H).

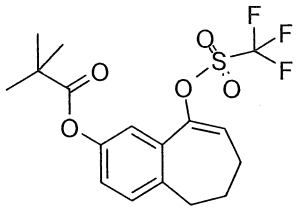
LC/MS (m/z, MH^+): 350

Hợp chất trung gian (A1). 9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung vào dung dịch 3-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (2,42 g, 13,73 mmol), trong axeton (100 ml), K_2CO_3 (1,90 g, 13,73 mmol) và pivaloyl clorua (1,69 ml, 13,73 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của heptan trong AcOEt (từ 100/0 đến 85/15, thể tích/thể tích) để tạo ra 2,62 g (73%) 9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**A1**) mà được dùng như vậy trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian (B1). 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat

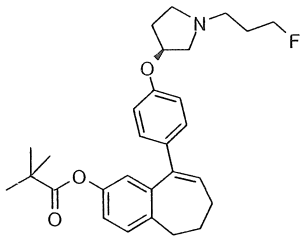


Bổ sung dưới argon từng giọt pyridin (1,26 ml, 14,98 mmol) và triflometansulfonic anhydrit (3,39 ml, 19,97 mmol) vào dung dịch 9-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**A1**) (2,6 g, 10 mmol) trong DCM (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ và bổ sung nước đá

(200 g) và DCM (200 ml). Các pha được tách riêng, rửa pha nước bằng DCM và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của heptan trong AcOEt (từ 100/0 đến 90/10, thể tích/thể tích) để tạo ra 3,65 g (93%) 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**B1**) dưới dạng dầu màu da cam.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,30 (s, 9 H) ; 1,98 (m, 2 H) ; 2,26 (m, 2 H) ; 2,72 (m, 2 H) ; 6,46 (t, J=6,2 Hz, 1 H) ; 7,10 - 7,14 (m, 2 H) ; 7,38 (m, 1 H)

Hợp chất trung gian (C1). 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat

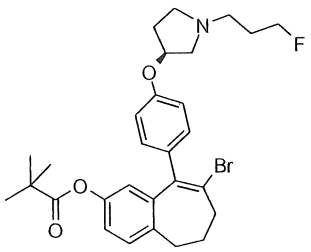


Vào dung dịch 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**B1**) (600 mg, 1,53 mmol) và (S)-1-(3-flopropyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrolidin (**1**) (534 mg, 1,53 mmol) trong dioxan (24 ml) và nước (6 ml), Cs_2CO_3 (1,05 g, 3,21 mmol) được bổ sung dưới argon, sau đó là $Pd(dppf)Cl_2$ (124,87 mg, 0,15 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 60°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (40 ml) và DCM (200 ml). Sau khi gạn, làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 4%; thể tích/thể tích) để tạo ra 0,7 g (98 %) 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**C1**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,24 (s, 9 H) ; 1,70 - 1,92 (m, 5 H) ; 2,11 (m, 2 H) ; 2,26 (m, 1 H) ; 2,42 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,52 - 2,74 (m, 4 H) ; 2,85 (dd, J=6,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,85 (m, 1 H) ; 6,39 (t, J=7,4

Hz, 1 H) ; 6,59 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,84 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,97 (dd, J=2,6 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,11 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,35 (d, J=8,2 Hz, 1 H)

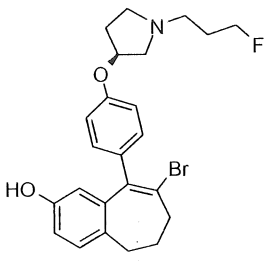
Hợp chất trung gian (D1). 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung pyridini tribromua (481 mg, 1,50 mmol) vào dung dịch 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**C1**) (700 mg, 1,50 mmol) trong THF (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (20 ml) và điều chỉnh độ pH về 7 bằng dung dịch đặc của $NaHCO_3$. Bổ sung DCM (60 ml). Rửa pha nước bằng DCM, 3 lần và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 5%; thể tích/thể tích) để tạo ra 0,667 g (82%) 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**D1**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,21 (s, 9 H) ; 1,71 - 1,91 (m, 3 H) ; 2,18 - 2,33 (m, 3 H) ; 2,42 (m, 1 H) ; 2,48 (t, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,50 (m, 2 H) ; 2,62 (dd, J=3,0 và 10,4 Hz, 1 H) ; 2,65 - 2,77 (m, 3 H) ; 2,86 (dd, J=6,2 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,87 (m, 1 H) ; 6,44 (d, J=2,6 Hz, 1 H) ; 6,88 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 6,97 (dd, J=2,6 và 8,2 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,34 (d, J=8,2 Hz, 1 H)

Hợp chất trung gian (D2). 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-ol

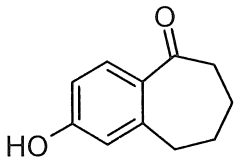


Bổ sung NaOH (5N, 2 ml, 10,00 mmol) vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl-2,2-dimetylpropanoat (**D1**) (665 mg, 1,22 mmol) trong metanol (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung 2 ml HCl 5N. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn vào AcOEt. Các pha được tách riêng và rửa pha nước bằng AcOEt. Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên $MgSO_4$, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 3%; thể tích/thể tích) để tạo ra 0,4 g (72%) 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-ol (**D2**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 - 1,89 (m, 3 H) ; 2,14 (m, 2 H) ; 2,28 (m, 1 H) ; 2,38 - 2,55 (m, 5 H) ; 2,58 - 2,72 (m, 4 H) ; 2,87 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,85 (m, 1 H) ; 6,20 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 6,60 (dd, J=2,7 và 8,2 Hz, 1 H) ; 6,87 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,18 (d, J=8,8 Hz, 3 H) ; 9,11 (s, 1 H)

LC/MS (m/z, MH^+): 460

Hợp chất trung gian (A2). 2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on



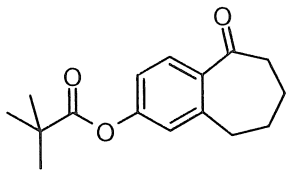
Vào dung dịch 2-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (15 g, 78,85 mmol) trong toluen (400 ml) được bổ sung $AlCl_3$ (25 g, 187,49 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 91°C (nhiệt độ bể) trong thời gian 45 phút, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót lên trên nước đá (900 g). Khuấy bột nhão trong thời gian 20 phút và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng nước (200 ml), và diisopropyl ete (200 ml), và sau đó làm khô

để tạo ra 14,1 g (100%) 2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A2**) dưới dạng bột màu be.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 10,1 (s , 1H); 7,53 (d, 1H); 6,68 (dd, 1H); 6,62 (d, 1H); 2,84 (t, 2H); 2,52 (t, 2H); 1,65 (q, 2H); 1,55 (q, 2H).

LC/MS (m/z, MH^+): 177

Hợp chất trung gian (A3). 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat

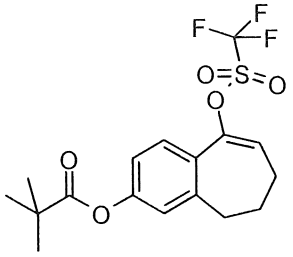


Vào dung dịch 2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A2**) (1,52 g, 8,63 mmol), trong axeton (60 ml), được bổ sung K_2CO_3 (1,19 g, 8,63 mmol) và pivaloyl clorua (1,06 ml, 8,63 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của heptan trong AcOEt (từ 100/0 đến 85/15, thể tích/thể tích) để tạo ra 1,55 g (69%) 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**A3**) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 7,65 (d, 1H); 7,10-7,04 (m, 2H); 2,95 (t, 2H); 2,68 (t, 2H); 1,85-1,65 (m, 4H).

LC/MS (m/z, MH^+): 261

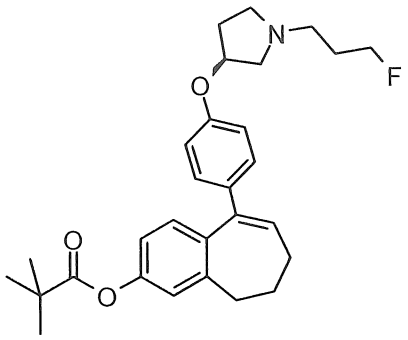
Hợp chất trung gian (B2). 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung từng giọt pyridin (7,28 ml, 86,43 mmol) và triflometansulfonic anhydrit (19,58 ml, 115,24 mmol) dưới argon vào dung dịch 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat (**A3**) (15 g, 57,62 mmol) trong DCM (500 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và bổ sung nước đá (200 g). Các pha được tách riêng, rửa pha nước bằng DCM và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 22 g (97%) 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**B2**) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS (m/z, MH^-): 391

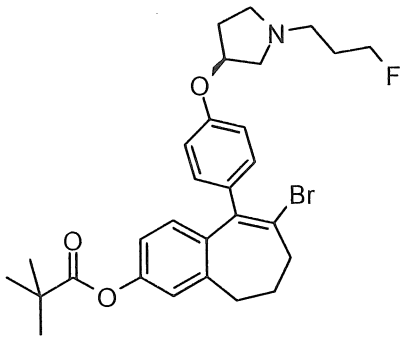
Hợp chất trung gian (C2). 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat



Vào dung dịch 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**B2**) (22 g, 56,07 mmol) và (3S)-1-(3-flopropyl)-3-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin (**1**) (20,56 g, 58,87 mmol) trong dioxan (420 ml) và nước (120 ml) được bổ sung dưới argon $Pd(dppf)Cl_2$ (2,75 g, 3,36 mmol) và Cs_2CO_3 (36,57 g, 112,13 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và nó được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha nước bằng DCM và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 5%; thể tích/thể tích) để tạo ra 31 g (100 %) 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**C2**).

LC/MS (m/z, MH^+): 466

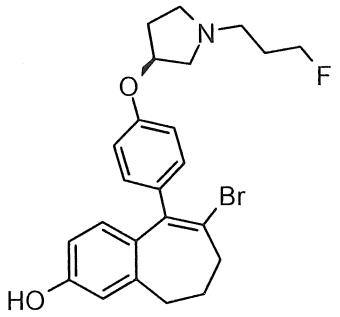
Hợp chất trung gian (D3). 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung pyridini tribromua (7,98 g, 22,44 mmol) vào dung dịch 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**C2**) (11 g, 22,44 mmol) trong THF (250 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung 100 ml nước sau đó là dung dịch bão hòa của natri bicacbonat ($NaHCO_3$) đến khi đạt độ pH 7. Rửa pha nước bằng DCM, 3 lần và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 4%; thể tích/thể tích) để tạo ra 9,2 g (75%) 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**D3**).

LC/MS (m/z, MH^+): 545

Hợp chất trung gian (D4). 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol



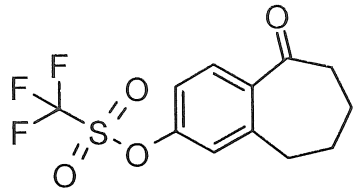
Bổ sung NaOH (2N, 50 ml, 100 mmol) vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-

dimetylpropanoat (**D3**) (9,2 g, 16,90 mmol) trong MeOH (250 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung 22 ml HCl trong nước 5N. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thụ phần cặn vào DCM. Các pha được tách riêng và rửa pha nước bằng DCM và AcOEt. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0 đến 05%; thể tích/thể tích) để tạo ra 6,03 g (78%) 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 - 1,89 (m, 3 H) ; 2,19 (m, 2 H) ; 2,28 (m, 1 H) ; 2,39 - 2,52 (m, 5 H) ; 2,59 - 2,72 (m, 4 H) ; 2,87 (dd, J=6,4 và 10,4 Hz, 1 H) ; 4,49 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,83 (m, 1 H) ; 6,52 (s, 2 H) ; 6,68 (s, 1 H) ; 6,83 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,07 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,50 (s, 1 H)

LC/MS (m/z, MH^+): 461

Hợp chất trung gian (A4). 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yltriflometansulfonat

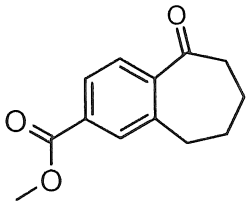


Bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhydrit (20,22 ml, 123,29 mmol) vào dung dịch 2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A2**) (18,5 g, 105 mmol) trong DCM (185 ml) và lutiđin (13,35 ml, 113,505 mmol), được làm lạnh ở 5°C dưới argon trong khi giữ nhiệt độ trong khoảng từ 10 đến 20°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ.

Sau đó, bổ sung nước đá (200 g) và bột nhão được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc ra và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của heptan/AcOEt từ 100 đến 90/10 để tạo ra 28,2 g (87%) 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl triflometansulfonat (**A4**) dưới dạng dầu màu da cam.

LC/MS (m/z, MH^+): 309

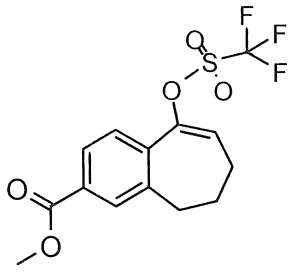
Hợp chất trung gian (A5). Metyl 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat



Vào dung dịch 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl triflometansulfonat (**A4**) (5,03 g, 16,32 mmol) trong DMF (24 ml) và MeOH (12 ml), được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (754 mg, 0,98 mmol) và diisopropyletylamin (6 ml). Huyền phù màu đen được carbonyl hóa trong nồi hấp ở nhiệt độ 70°C dưới 5 bar của CO trong thời gian 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, sau đó cô một phần dịch lọc dưới áp suất giảm, và phần cặn, được phân chia giữa AcOEt và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước (2x 75 ml) và HCl trong nước 0,5 N, làm khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của heptan/AcOEt từ 100/0 đến 90/10 để tạo ra 3,4 g (95%) metyl 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat (**A5**) dưới dạng dầu không màu.

LC/MS (m/z, MH^+): 219

Hợp chất trung gian (B3). metyl 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat

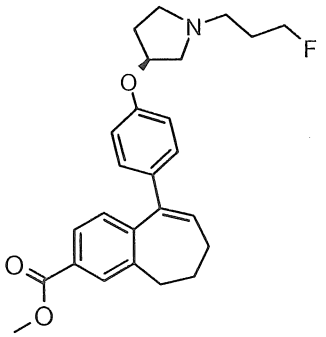


Bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhydrit (30 ml, 176,54 mmol) vào dung dịch metyl 5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat (**A5**) (18,19 g, 83,34 mmol) trong DCM (500 ml) và pyridin khan (11 ml, 130,56 mmol), được làm lạnh ở 5°C dưới argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng, huyền phù đặc, ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ,

sau đó bổ sung nước đá và nó được phân chia giữa nước và DCM. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc ra và cô dưới áp suất giảm để thu được 29 g (100%) metyl 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**B3**) dưới dạng gôm màu vàng.

LC/MS (m/z, MH^+): 351

Hợp chất trung gian (C3). metyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat

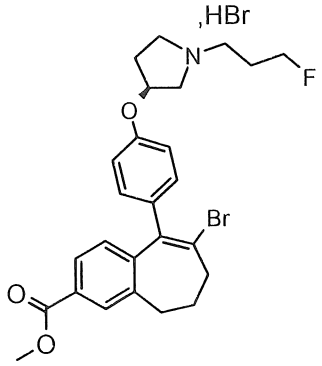


Vào dung dịch metyl 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**B3**) (29 g, 82,9 mmol), (3S)-1-(3-flopropyl)-3-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin (**1**) (28,9 g, 82,9 mmol), trong dioxan (225 ml) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ dưới argon, tạo phức hợp với DCM (3,73 g, 4,57 mmol) và dung dịch trong nước 1,5 M Cs_2CO_3 (111,12 ml, 166,68 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ.

Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp của nước (500 ml) và AcOEt (400ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc trên xelit và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 23 g (65%) metyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**C3**) dưới dạng gôm màu nâu.

LC/MS (m/z, MH^+): 424

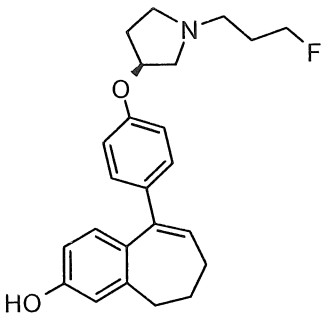
Hợp chất trung gian (D5). Metyl 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua



Bổ sung dưới argon pyridini tribromua (15,78 g, 44,41 mmol) vào dung dịch metyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**C3**) (13,93 g, 32,89 mmol), trong DCM (150 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (200 ml), sau đó làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 16,4 g (85%) metyl 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua (**D5**) dưới dạng bánh màu vàng.

LC/MS (m/z, MH^+): 502

Hợp chất trung gian (C4). 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol

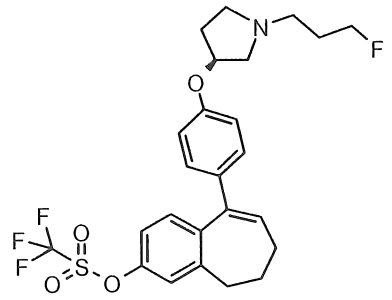


Bổ sung NaOH 5M (23 ml, 115,00 mmol) vào dung dịch dưới argon của 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**C2**) (24,8 g, 53,26 mmol) trong MeOH (300 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó điều chỉnh độ pH đến 7 bằng cách bổ sung dung dịch HCl trong nước 6N. Cô MeOH dưới áp suất giảm, sau đó bổ sung DCM.

Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/ MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 18,8 g (93%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**C4**) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (m/z, MH^+): 382

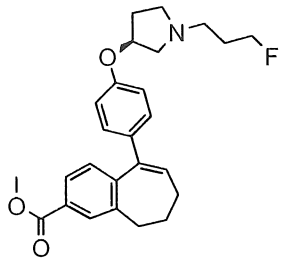
Hợp chất trung gian (C5). 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat



Bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhydrit (18,93 ml, 108,00 mmol) dưới argon vào dung dịch 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**C4**) (20,6 g, 54,00 mmol) trong DCM (200 ml) và pyridin (6,55 ml, 81,00 mmol), được làm lạnh xuống 5°C (bể nước đá), và nhiệt độ phản ứng được duy trì <15°C. Tháo bể nước đá ra, và khuấy huyền phù màu nâu ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước đá (200 g) và DCM (200 ml) và các pha tách riêng. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 24,7 g (89,1%) 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat (**C5**) dưới dạng dầu màu nâu.

LC/MS (m/z, MH^+): 514

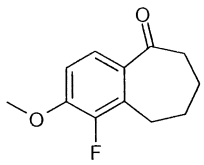
Hợp chất trung gian (C3). Metyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat



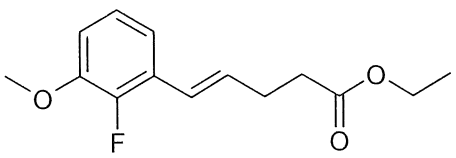
Vào dung dịch 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat (**C5**) (10,1 g, 19,67 mmol) trong DMF (66 ml) và MeOH (33 ml), được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (909 mg, 1,18 mmol) và diisopropyletylamin (7,21 ml). Huyền phù màu đen được carbonyl hóa trong nồi hấp ở nhiệt độ 70°C dưới 5 bar của CO trong thời gian 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, sau đó cô một phần dịch lọc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa AcOEt và nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước (2x 100 ml), làm khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/ MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 7,13 g (86%) metyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**C3**) dưới dạng gôm màu nâu.

LC/MS (m/z, MH^+): 424

Hợp chất trung gian (A6). 1-flo-2-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on



Bước 1. Eyl 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pent-4-enoat



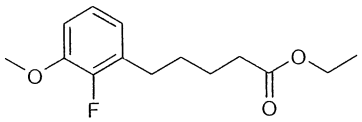
Bổ sung kali bis(trimetylsilyl)amit (16 g, 80,45 mmol) vào dung dịch [3-(etoxycarbonyl)propyl]triphenylphosphoni bromua (30 g, 65,5 mmol) trong THF (300 ml) được làm lạnh ở -78°C trong 5 phút. Khuấy huyền phù màu da cam 1 giờ ở nhiệt độ -78°C,

và bổ sung 2-flo-3-metoxybenzalđehyt (10 g, 65 mmol). Để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng qua đêm có khuấy. Cô dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn được hấp thụ trong AcOEt (300 ml), được rửa hai lần bằng natri bisulfit, dung dịch trong nước 10% (khối lượng/thể tích) (50 ml).

Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng hỗn hợp của AcOEt/xyclohexan 10/90 để tạo ra 9 g (55%) (E)-etyl 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pent-4-enoat dưới dạng dầu màu vàng.

LC/MS (m/z, MH^+): 253 hỗn hợp của các chất đồng phân E/Z 69/31%

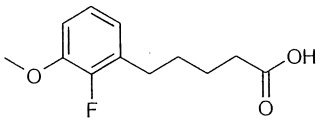
Bước 2. Etyl 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pentanoat



Bổ sung Pd/C 10% (100 mg) vào dung dịch (E)-etyl 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pent-4-enoat (9 g, 35,67 mmol) trong etanol (100 ml). Huyền phù màu đen được hydro hóa trong nồi hấp, ở nhiệt độ trong phòng dưới 10 bar của hydro trong thời gian 24 giờ. Lọc bột nhão này sau đó cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra 8,9 g (98%) etyl 5-(2-flo-3-etoxyphenyl)pentanoat dưới dạng dầu không màu.

LC/MS (m/z, MH^+): 255

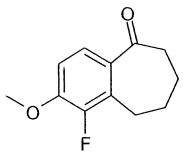
Bước 3. axit 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pentanoic



Bổ sung nước (12 ml) và NaOH 32% (6 ml, 72 mmol) vào dung dịch etyl 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pentanoat (8,9 g, 35,00 mmol) trong etanol (60 ml). Sau đó khuấy huyền phù màu trắng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung 100 g nước đá và axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl trong nước đến độ pH 3. Lọc chất rắn thu được ra và làm khô để tạo ra 7,9 g (100%) axit 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pentanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS (m/z, MH^-): 225

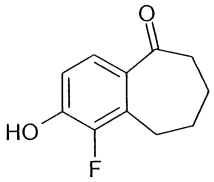
Bước 4. 1-flo-2-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A6**)



Bổ sung axit 5-(2-flo-3-metoxyphenyl)pentanoic (4,8 g, 21,22 mmol) vào axit triflometan sulfonic (19 ml, 212 mmol) được làm lạnh ở 5°C. Khuấy dung dịch màu nâu này ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước đá (100 g) và AcOEt (100 ml), sau đó là dung dịch trong nước của $NaHCO_3$ đến khi đạt độ pH bằng 7. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc ra và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4,4 g (99%) 1-flo-2-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A6**) dưới dạng dầu màu nâu.

LC/MS (m/z, MH^+): 209

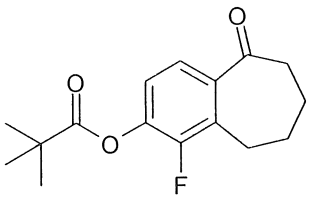
Hợp chất trung gian (A7). 1-flo-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on



Vào dung dịch 1-flo-2-metoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A6**) (6,2 g, 29,8 mmol) trong toluen (100 ml) được bổ sung $AlCl_3$ (4,76 g, 35,7 mmol). Khuấy huyền phù màu nâu này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp nóng này vào 900 g nước đá. Lọc chất rắn thu được ra, rửa bằng nước, HCl trong nước 0,1 N và làm khô để tạo ra 5,3 g (92%) 1-flo-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A7**) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (m/z, MH^+): 195

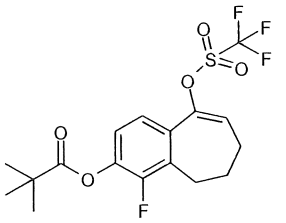
Hợp chất trung gian (A8). 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl 2,2-dimetylpropanoat



Vào dung dịch 1-flo-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A7**) (5,3 g, 27,3 mmol) trong axeton (150 ml) được bổ sung K_2CO_3 (3,77 g, 27,29 mmol) và pivaloyl clorua (2,29 g / 3,36 ml, 27,3 mmol). Khuấy huyền phù màu da cam trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc chất rắn ra và sau đó rửa bằng axeton (10 ml). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Bổ sung AcOEt (100 ml) và nước vào phần cặn thu được. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc ra và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 7,2 g (95%) 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl-2,2-dimetylpropanoat (**A8**) dưới dạng chất rắn màu be.

LC/MS (m/z, MH^+): 279

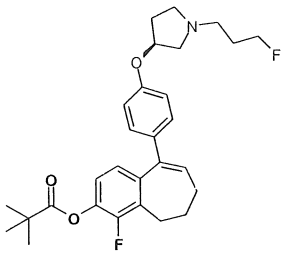
Hợp chất trung gian (B4). 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung từng giọt pyridin (0,93 ml, 11,05 mmol) và triflometansulfonic anhydrit (2,5 ml, 14,73 mmol) dưới argon vào dung dịch 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl-2,2-dimetylpropanoat (**A8**) (2,05 g, 7,37 mmol) trong DCM (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và bổ sung nước đá (100 g). Các pha được tách riêng, rửa pha nước bằng DCM và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dưới áp suất. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng DCM để tạo ra 2,5 g (83%) 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**B4**) dưới dạng dầu màu vàng.

LC/MS (m/z, MH^+): 411

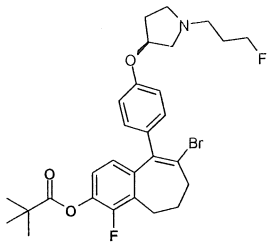
Hợp chất trung gian (C6). 4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat



Vào dung dịch 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**B4**) (700 mg, 1,71 mmol) và (S)-1-(3-flopropyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrolidin (**1**) (595,72 mg, 1,71 mmol) trong dioxan (10 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,58 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (139 mg, 0,171 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Rửa pha nước bằng AcOEt và làm khô các pha hữu cơ gộp lại trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng DCM/MeOH/NH_4OH 28% 93/6,3/0,07 để tạo ra 0,55 g (67 %) (4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**C6**).

LC/MS (m/z, MH^+): 484

Hợp chất trung gian (D6). (8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat

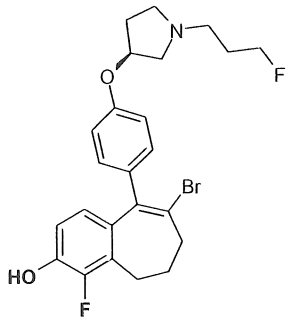


Bổ sung pyridini tribromua (404 mg, 1,14 mmol) vào dung dịch (4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**C6**) (550 mg, 1,14 mmol) trong THF (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch amoni dihydro phosphat

($NH_4H_2PO_4$) và AcOEt. Rửa pha nước bằng AcOEt và làm khô pha hữu cơ gộp trên $MgSO_4$ và lọc. Cô pha hữu cơ dưới áp suất giảm để tạo ra 0,63 g (98%) 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**D6**).

LC/MS (m/z, MH^+): 562

Hợp chất trung gian (D7). 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol

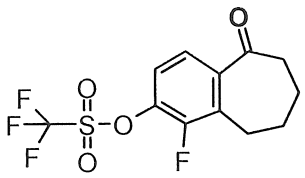


Bổ sung NaOH (2N, 2,84 ml, 5,69 mmol) vào dung dịch 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**D6**) (640 mg, 1,14 mmol) trong MeOH (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung 2 ml HCl trong nước 2N và điều chỉnh độ pH đến 5 bằng dung dịch amoni clorua trong nước (NH_4Cl). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thụ phần cặn vào AcOEt. Các pha được tách riêng và rửa pha nước bằng AcOEt. Các pha hữu cơ được kết hợp và được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng DCM/MeOH: 95/05 để tạo ra 0,47 g (86%) 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D7**) dưới dạng chất rắn màu xám.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 1,71 - 2,00 (m, 3 H) ; 2,20 (m, 2 H) ; 2,25 - 3,15 (m, 11 H) ; 4,50 (td, J=6,1 và 47,5 Hz, 2 H) ; 4,92 (m , 1 H) ; 6,38 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,71 (t, J=8,5 Hz, 1 H) ; 6,88 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2 H) ; 9,93 (s, 1 H) ; 10,03 (m, 1 H)

LC/MS (m/z, MH^+): 478

Hợp chất trung gian (A9). 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl triflometan sulfonat

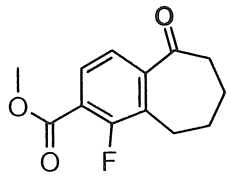


Bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhydrit (9,30 ml, 56,64 mmol) vào dung dịch 1-flo-2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-5-on (**A7**) (5,5 g, 28,32 mmol), trong DCM (35 ml) và lutiđin (6,66 ml, 56,64 mmol), được làm lạnh ở 5°C dưới argon, trong khi giữ nhiệt độ trong khoảng từ 10 đến 20°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ.

Bổ sung nước đá (50 g)và bột nhão này được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng DCM để tạo ra 7,05 g (76%) 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl triflometansulfonat (**A9**) dưới dạng dầu màu nâu.

LC/MS (m/z, MH^+): 326

Hợp chất trung gian (A10). Metyl 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat

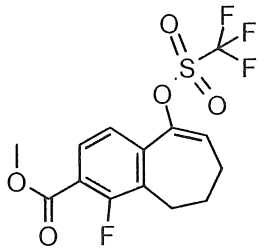


Vào dung dịch 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-yl triflometansulfonat (**A9**) (7 g, 21,46 mmol) trong DMF (20 ml) và MeOH (40 ml), được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (991,51 mg, 1,29 mmol) và diisopropyletylamin (7,5 ml). Huyền phù màu đen được carbonyl hóa trong nồi hấp ở nhiệt độ 70°C dưới 5 bar của CO trong thời gian 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, sau đó cô một phần dịch lọc dưới áp suất giảm. Bổ sung AcOEt và nước vào phần cặn thu được. Rửa pha hữu cơ bằng nước và HCl trong nước 0,5 N, làm

khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng DCM để tạo ra 3,4 g (67%) metyl 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat (**A10**) dưới dạng dầu không màu.

LC/MS (m/z, MH^+): 237

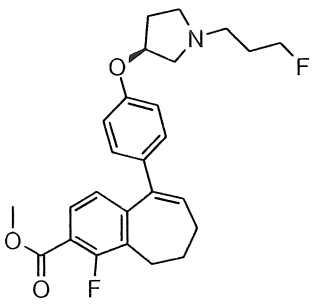
Hợp chất trung gian (B5). Metyl 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat



Bổ sung từng giọt kali bis(trimetylsilyl)amit (1,94 g, 9,74 mmol), sau đó là N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin (1,95 g, 5,35 mmol) vào dung dịch metyl 1-flo-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anulen-2-carboxylat (**A10**) (1,15 g, 4,87 mmol) trong THF (25 ml) được làm lạnh ở -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -10°C và 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung nước (500 ml) và AcOEt (200 ml). Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng DCM để tạo ra 1,25 g (69%) metyl 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**B5**) dưới dạng dầu mà được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

LC/MS (m/z, MH^+): 369

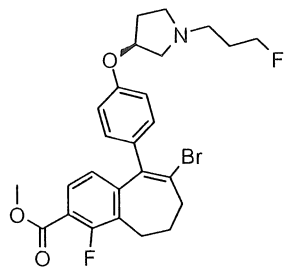
Hợp chất trung gian (C7). Metyl 4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat



Vào dung dịch dưới argon của metyl 4-flo-9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**B5**) (1,53 g, 4,15 mmol), (S)-1-(3-flopropyl)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrolidin (**1**) (1,60 g, 4,57 mmol), trong dioxan (10 ml) và nước (0,5 ml) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$, tạo phức hợp với DCM (191,98 mg, 0,25 mmol) và Cs_2CO_3 (2,85 g, 8,72 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp của nước (20 ml) và AcOEt (50ml). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc trên xelit và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng isopropylete/MeOH 95/05 để tạo ra 0,7 g (39%) metyl 4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**C7**) dưới dạng dầu màu vàng.

LC/MS (m/z, MH^+): 442

Hợp chất trung gian (D8). Metyl 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua

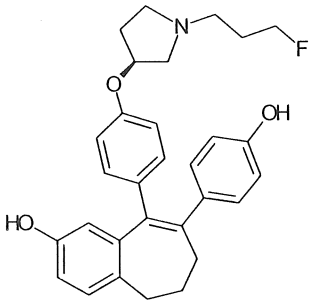


Bổ sung pyridini tribromua (880,11 mg, 2,75 mmol) vào dung dịch metyl 4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (**C7**) (900 mg, 2,04 mmol), trong DCM (30 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới argon trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (30 ml), sau đó làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bánh thu được bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien của DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/05 để tạo ra 0,8 g (63%) metyl 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua (**D8**) dưới dạng bánh màu da cam.

LC/MS (m/z, MH^+): 520

Ví dụ thực hiện sáng chế

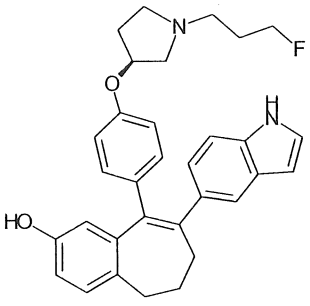
Ví dụ 1. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol



Phương pháp A:

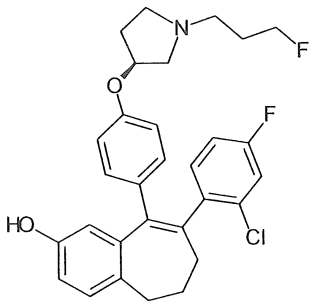
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-ol (**D2**) (80 mg, 173,8 µmol) trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 4 ml), được bổ sung axit 4-hydroxyphenyl-boronic (23,97 mg, 173,77 µmol), Cs_2CO_3(119,02 mg, 364,92 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (8,51 mg, 10,43 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 58 mg (71%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol.

Ví dụ 3. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol



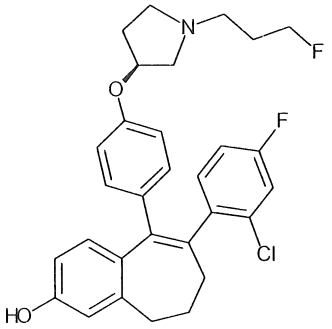
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-ol (**D2**) (80 mg, 173,8 µmol) trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 4 ml), được bổ sung axit 5-indolylboronic (30,77 mg, 191,15 µmol), Cs_2CO_3(119,02 mg, 364,92 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (8,51 mg, 10,43 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 12 mg (14%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol.

Ví dụ 4. 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol



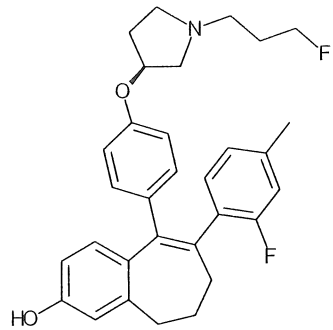
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-2-ol (**D2**) (80 mg, 173,8 µmol) trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 4 ml), được bổ sung axit 2-clo-4-flophenylboronic (23,10 mg, 132,50 µmol), Cs_2CO_3 (119,02 mg, 364,92 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (8,51 mg, 10,43 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 50 mg (74%) 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol.

Ví dụ 5. 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (60 mg, 130,33 µmol) trong dioxan / nước (80/20; thể tích/thể tích; 3 ml), được bổ sung axit 2-clo-4-flophenylboronic (23,43 mg, 130,33 µmol), Cs_2CO_3 (89,26 mg, 273,69 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (6,39 mg, 7,82 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của metanol trong diclometan (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 52 mg (78,2%) 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

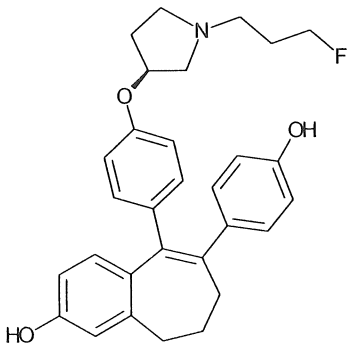
Ví dụ 9. 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (60 mg, 130,33 µmol) trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 3 ml), được bổ sung axit 2-flo-4-metylphenylboronic (22,99 mg, 143,36 µmol), Cs_2CO_3(89,26 mg, 273,69 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (6,39 mg, 7,82 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế

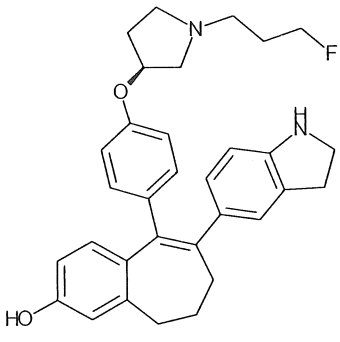
thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 52 mg (82%) 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 11. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



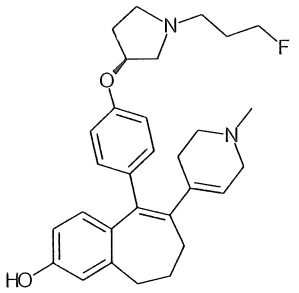
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (60 mg, 130,33 µmol), trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 3 ml), được bổ sung axit (4-hydroxyphenyl)boronic (17,98 mg, 130,33 µmol), Cs_2CO_3 (89,26 mg, 273,69 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (6,39 mg, 7,82 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 40 phút và rót vào nước. Rửa pha nước bằng dung dịch DCM/MeOH (95/5; thể tích/thể tích) và làm khô chất chiết hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 52 mg (41%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 21. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



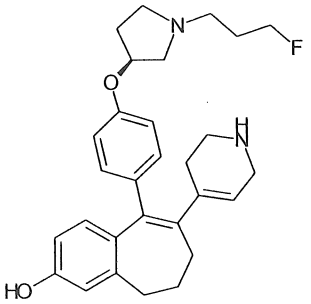
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-((3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl)oxy)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (50 mg, 108,61 µmol), trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 3 ml), được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin (26,62 mg, 108,61 µmol), Cs_2CO_3 (74,39 mg, 228,07 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (5,32 mg, 6,52 µmol). Chiếu vi sóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 45 phút và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 32 mg (59%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-indolin-5-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 25. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



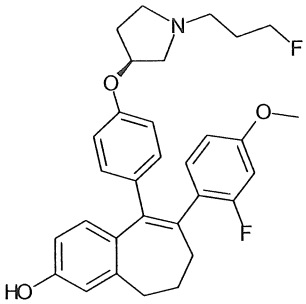
Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-((3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl)oxy)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (139,3 mg, 302,58 µmol), trong dioxan (2 ml) và nước (1 ml), được bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (81,01 mg, 363,09 µmol), Cs_2CO_3 (197,17 mg, 605,15 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (13,28 mg, 18,15 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 82°C trong thời gian 1,5 giờ và nó được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha nước bằng DCM và cô pha hữu cơ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 63,7 mg (44,2%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-metyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 26. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Bổ sung HCl (120 µl, dung dịch dioxan 4N) vào dung dịch tert-butyl este của axit 4-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (ví dụ 24, 78,2 mg, 138,97 µmol), trong MeOH (1,5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 60,9 mg (94,7%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 29. 6-(2-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

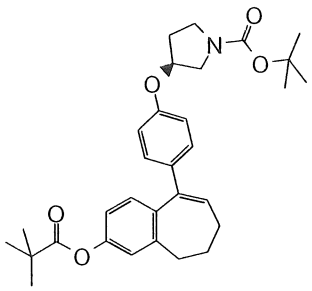


Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-((3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl)oxy)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (125,5 mg, 272,60 µmol), trong dioxan (2 ml) và nước (1 ml), được bổ sung axit 2-flo-4-metoxyphenylboronic (66,73 mg, 384,80 µmol), Cs_2CO_3 (177,64 mg, 545,20 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (11,97 mg, 16,36 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ và nó được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha nước bằng DCM và cô pha hữu cơ dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong diisopropyl ete (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 78 mg

(56,6%) 6-(2-flo-4-metoxy-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 36. 5-[4-[(3S)-1-(1,1-điđơteri-3-flo-propyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

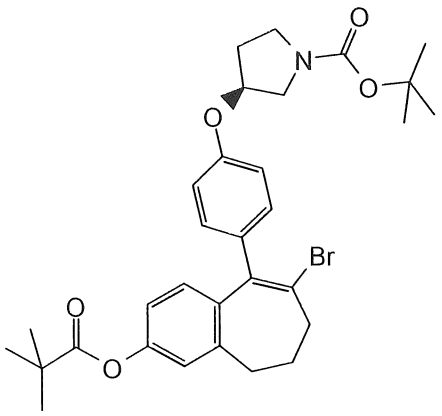
Bước 1. Tert-butyl (3S)-3-(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**E1**).



Vào dung dịch 9-(triflometansulfonyloxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**B2**) (6,56 g, 16,72 mmol) trong dioxan (45 ml), được bổ sung tert-butyl (3S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pyrolidin-1-carboxylat (**c**) (6,51 g, 16,72 mmol), Cs_2CO_3 (23 ml, 34,50 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (1,44 g, 1,67 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Chiết pha nước bằng AcOEt và làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp của heptan và DCM (60/40; thể tích/thể tích) để tạo ra 7,188 g (85%) tert-butyl (3S)-3-(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**E1**).

LC/MS (m/z, MH+): 507

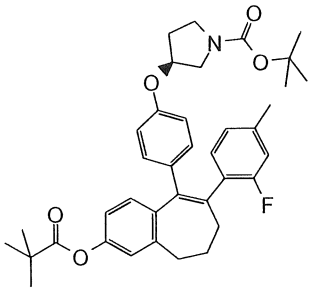
Bước 2. Tert-butyl (3S)-3-(4-{8-bromo-3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**F1**).



Vào dung dịch tert-butyl (3S)-3(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**E1**) (7,18 g, 14,20 mmol) trong THF (60 ml), được bổ sung pyridini tribromua (5,00 g, 15,62 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Chiết pha nước bằng AcOEt và làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và MeOH (96/4; thể tích/thể tích) để tạo ra 3,43 g (41,3%) tert-butyl (3S)-3-(4-{8-bromo-3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**F1**).

LC/MS (m/z, MH+): 484 và 486 (M-BOC).

Bước 3. Tert-butyl (3S)-3-(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-8-(2-flo-4-metylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**G1**)

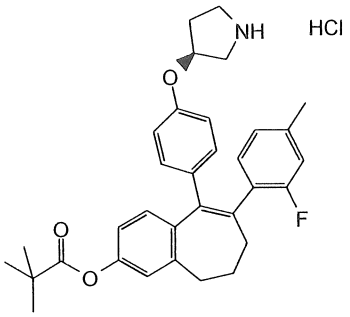


Vào dung dịch (3S)-3-(4-{8-bromo-3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**F1**) (500 mg, 855,37 µmol) trong dioxan (5 ml), được bổ sung axit 2-flo-4-metylphenylboronic (150,89 mg, 940,91 µmol), Cs_2CO_3 (2,5 ml, 3,75 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (65,88 mg, 85,54 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp

phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ, và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Chiết pha nước bằng AcOEt và làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp của heptan và DCM (50/50; thể tích/thể tích) để tạo ra 285 mg (54,3%) tert-butyl (3S)-3-(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-8-(2-flo-4-metylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**G1**).

LC/MS (m/z, MH+): 614

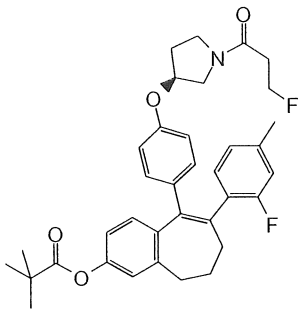
Bước 4. muối 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat hydroclorua (**H1**).



Vào dung dịch tert-butyl (3S)-3-(4-{3-[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy]-8-(2-flo-4-metylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-9-yl}phenoxy)pyrolidin-1-carboxylat (**G1**) (295 mg, 480,65 µmol) trong MeOH (5 ml), được bổ sung axit hydrocloric trong (4N, 1,20 ml, 4,80 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn mà được nghiền nhỏ với diisopropyl ete, lọc và làm khô để tạo ra 221 mg (59,5%) 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat, dưới dạng muối hydroclorua (**H1**).

LC/MS (m/z, MH+): 514

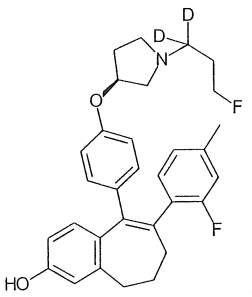
Bước 5. 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropanoyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**J1**)



Vào dung dịch 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**H1**) (163 mg, 317,34 µmol) trong DMF (3 ml), được bổ sung axit 3-flopropanoic (30,76 mg, 317,34 µmol), 4-dimetylaminopyridin (121,15 mg, 952,02 µmol), và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbođiimit hydroclorua (76,84 mg, 380,81 µmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Chiết pha nước bằng AcOEt và làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và MeOH (97/3; thể tích/thể tích) để tạo ra 180 mg (96,5%) 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropanoyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**J1**).

LC/MS (m/z, MH+): 588

Bước 6. 5-[4-[(3S)-1-(1,1-điđoteri-3-flo-propyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol (**Ic**).

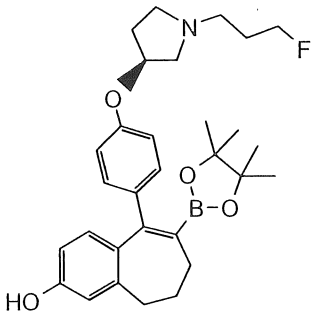


Vào dung dịch 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropanoyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (**J1**) (180 mg, 306,28 µmol) trong dietylete (5 ml), được bổ sung lithi nhôm đoterua (39,36 mg, 918,84 µmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng DCM và bổ sung dung dịch natri kali bis-tartrat (1N). Lọc chất rắn tạo thành và làm

khô dịch lọc trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột, rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và MeOH (97/3; thể tích/thể tích) để tạo ra 36 mg (23,9%) 5-[4-[(3S)-1-(1,1-điđơteri-3-flo-propyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol (**Ic**).

Ví dụ 39. 6-(3-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

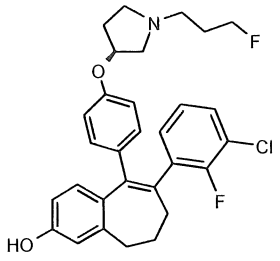
Bước 1: 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D'**)



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (2,03 g, 4,41 mmol), trong dioxan (25 ml) và nước (10 ml), được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,34 g, 5,29 mmol), Cs_2CO_3 (2,88 g, 8,82 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (203,77 mg, 264,56 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 45 phút, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Trước hết tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn thô, mà được tách riêng thêm trên chiralpak AD 20µm, rửa giải bằng hỗn hợp của heptan, etanol và trietylamin (90/9,9/0,1; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra 967 mg (43%) 5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol (**D'**).

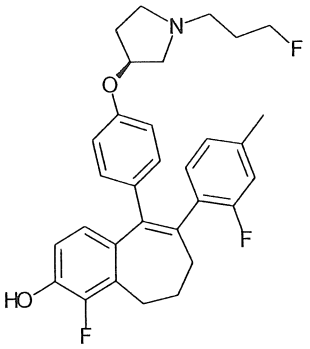
LC/MS (m/z, MH^+): 509

Bước 2: 6-(3-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.



Vào dung dịch 5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-6-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol (**D'**) (100,3 mg, 197,66 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung 3-clo-2-floiodobenzen (60,83 mg, 237,19 µmol), Cs_2CO_3 (128,93 mg, 395,31 µmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,68 mg, 11,86 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 6 giờ, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Rửa pha nước bằng DCM và làm khô pha hữu cơ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 18 mg (18%) 6-(3-clo-2-flo-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 45. 1-flo-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



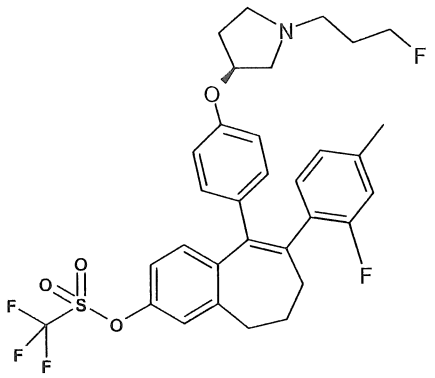
Vào dung dịch 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D7**) (60 mg, 125,43 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 2-flo-4-metylphenylboronic (22,12 mg, 137,97 µmol), Cs_2CO_3 (81,73 mg, 250,85 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (6,15 mg, 7,53 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút và chất rắn được tạo thành,

được lọc và rửa bằng dioxan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 45 mg (71%) 1-flo-6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 48. axit 6-(2-flo-4-metyl-phenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

Phương pháp C

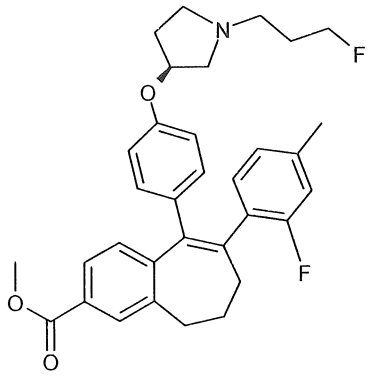
Bước 1. 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat.



Vào dung dịch 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (ví dụ 9, 840 mg, 1,60 mmol), trong DCM (30 ml), được bổ sung pyridin (387,4µl, 4,79 mmol), và triflometansulfonic anhydrit (839,5µl, 4,79 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, rót lên trên nước đá và nó được phân chia giữa nước và DCM. Rửa pha nước bằng DCM và các pha hữu cơ gộp lại, được rửa liên tục bằng dung dịch bão hòa của $NaHCO_3$, và nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra 860 mg (86,6%) 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat thô.

LC/MS (m/z, MH^+): 622

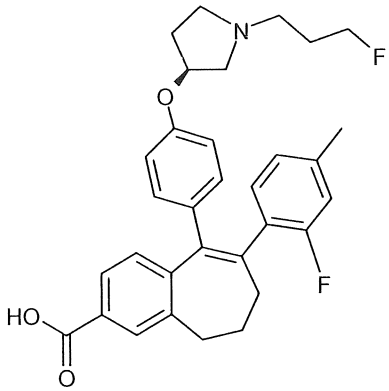
Bước 2. Metyl 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.



Vào dung dịch 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl triflometansulfonat (860 mg, 1,35 mmol), trong DMF (10 ml) và MeOH (5 ml), được bổ sung trietylamin (1 ml), $Pd(OAc)_2$ (60,52 mg, 269,54 µmol), và 1,3-bis(diphenylphosphino)propan (dppp) (115,80 mg, 269,54 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C, dưới khí quyển CO (2 bar), trong thời gian 16 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của xyclohexan và AcOEt (80/20; thể tích/thể tích) để tạo ra 400 mg (55,8%) metyl 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.

LC/MS (m/z, MH^+): 532

Bước 3. Axit 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylic



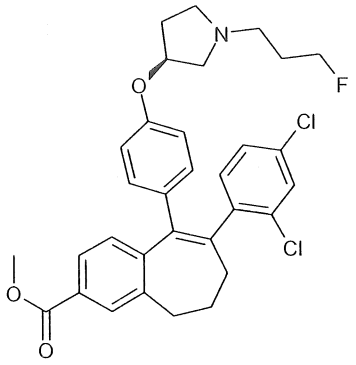
Bổ sung dung dịch NaOH (5N, 1,5 ml) vào dung dịch metyl 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (390 mg, 733,59 µmol), MeOH (20 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ

60°C, trong thời gian 2 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn vào nước (25 ml), và axit hóa bằng HCl trong nước (5N, 1,5 ml), và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không. Tinh chế phần cặn bằng cách tán nhỏ trong diisopropyl ete để tạo ra 180 mg (47,4%) axit 8-(2-flo-4-metylphenyl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylic.

Ví dụ 51. axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

Phương pháp B:

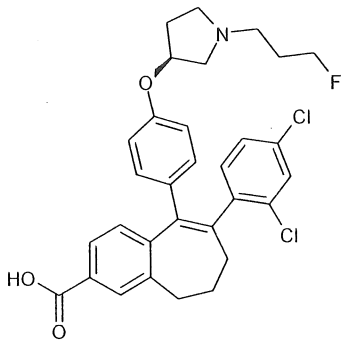
Bước 1: metyl este của axit 6-(2,4-diclo-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic.



Vào dung dịch metyl 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua (**D5**) (150 mg, 298,56 µmol), trong dioxan (12 ml) và nước (2 ml), được bổ sung axit 2,4-diclophenyl-boronic (62,67 mg, 328,41 µmol), Cs_2CO_3 (204,48 mg, 626,97 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (14,63 mg, 17,91 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ, và nó được phân chia giữa AcOEt và nước. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM, axetonitril và MeOH (96/2/2; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra 80 mg (47%) metyl este của axit 6-(2,4-diclo-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic.

LC/MS (m/z, MH^+): 568

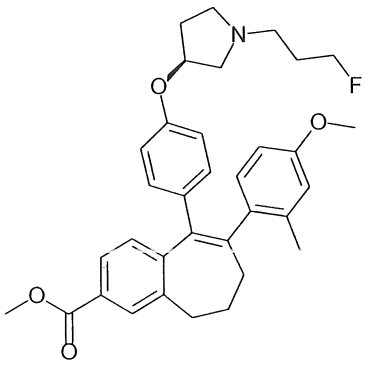
Bước 2: axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic



Bổ sung dung dịch NaOH (562,88 µl, 5 M) vào dung dịch metyl este của axit 6-(2,4-diclo-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic (80 mg, 140,72µmol) trong MeOH (5 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn trong nước (10 ml) và bổ sung HCl trong nước (5 M) đến độ pH 7. Chiết bột nhão này bằng DCM, làm khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM, axetonitril và MeOH (90/5/5; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra 60 mg (77%) axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.

Ví dụ 63. hydroclorua của axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

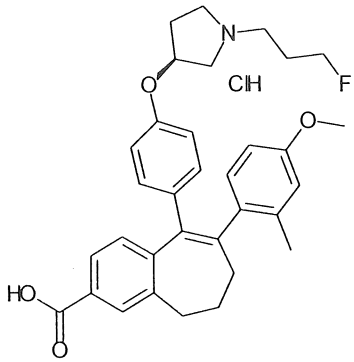
Bước 1: Metyl este của axit 6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic.



Vào dung dịch metyl 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua (**D5**) (250 mg, 497,60 µmol), trong dioxan (12 ml) và nước (2 ml), được bổ sung axit 4-metoxy-2-metylphenyl-boronic (90,85 mg, 547,36 µmol), Cs_2CO_3 (340,81 mg, 1,04 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (24,38 mg, 29,86 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ, và nó được phân chia giữa AcOEt và nước. Các pha được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM, axetonitril và MeOH (96/2/2; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra 280 mg (100%) metyl este của axit 6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic thô.

LC/MS (m/z, MH^+): 544

Bước 2: hydroclorua của axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.

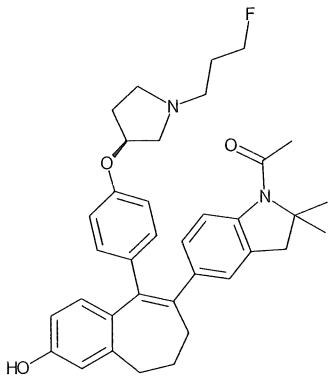


Bổ sung dung dịch NaOH (5 M, 1,5 ml) vào dung dịch metyl este của axit 6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-5-{4-[1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-arboxylic (280 mg, 543,668 µmol) trong MeOH (10 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn trong nước (25 ml) và bổ sung HCl trong nước (5 M) đến độ pH 7. Chiết bột nhão này bằng DCM, làm khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM, axetonitril và MeOH (90/5/5; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra chất rắn. Tán nhỏ chất rắn này trong diisopropyl ete với

HCl khan (2 M trong dietyl ete) để tạo ra chất rắn mà được lọc và làm khô để tạo ra 134 mg (46%) hydroclorua của axit 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxy-2-metyl-phenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.

Ví dụ 70. 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

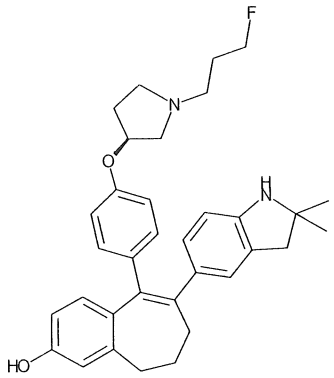
Bước 1: 1-[5-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-indol-1-yl]-etanon.



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (93,8 mg, 203,75 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung 1-(2,2-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)etanon (64,72 mg, 205,32 µmol), Cs_2CO_3 (132,90 mg, 407,49 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,98 mg, 12,22 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 45 phút, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 77 mg (67%) 1-[5-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-2,2-dimetyl-2,3-dihydro-indol-1-yl]-etanon.

LC/MS (m/z, MH^+): 569

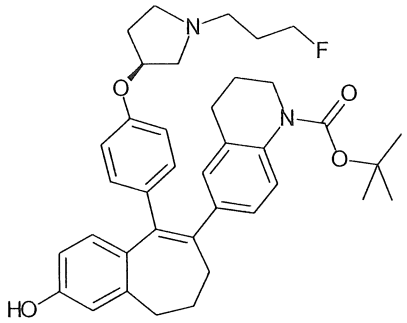
Bước 2: 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Bổ sung HCl trong nước (1N, 1,5 ml) vào dung dịch (S)-1-(5-(9-(4-((1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl)oxy)phenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-8-yl)-2,2-dimetylindolin-1-yl)etanon (73 mg, 128,36 µmol) trong dioxan (1,9 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lên dung dịch bão hòa trong nước của $NaHCO_3$, và chiết bằng DCM. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 39 mg (58%) 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 73. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

Bước 1: tert-Butyl este của axit 6-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-carboxylic.

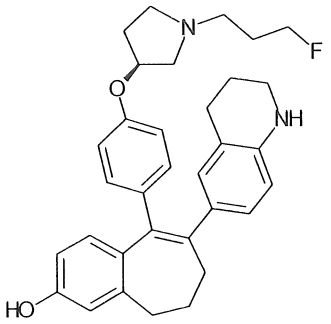


Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (93,4 mg, 202,88 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước

(0,5 ml), được bổ sung tert-butyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat (85,18 mg, 237,09 µmol), Cs_2CO_3 (132,33 mg, 405,75 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9 9,94 mg, 12,17 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 45 phút, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 75 mg (60,3%) tert-butyl este của axit 6-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-carboxylic.

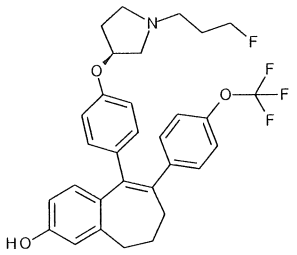
LC/MS (m/z, MH^+): 613

Bước 2: 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



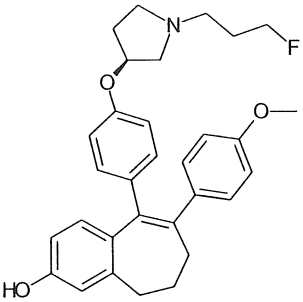
Bổ sung HCl (1M trong dietylete, 1,17 ml) vào dung dịch tert-butyl este của axit 6-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-carboxylic trong DCM (2,4 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết pha nước bằng DCM. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 57,3 mg (95,1%) 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 75. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (92,9 mg, 201,79 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 4-(triflometoxy)phenylboronic (54,12 mg, 254,93 µmol), Cs_2CO_3 (131,63 mg, 403,58 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,89 mg, 12,11 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 45 phút, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 71,3 mg (61,4%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

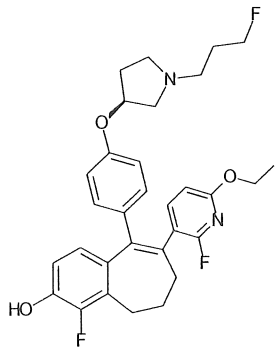
Ví dụ 76. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (74,9 mg, 162,69 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 4-metoxyphenylboronic (34,49 mg, 222,45 µmol), Cs_2CO_3 (131,91 mg, 404,45 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,91 mg, 12,13 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 45 phút, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Các

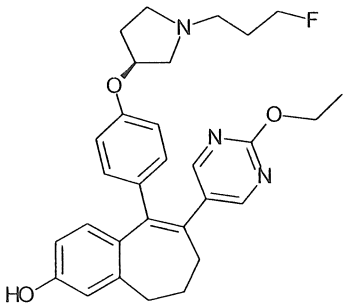
pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 63,9 mg (64,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-metoxyphenyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 82. 6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



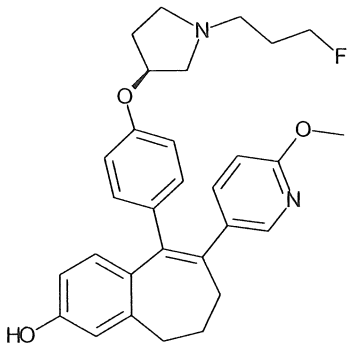
Vào dung dịch 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol **(D7)** (60 mg, 125,43 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 6-etoxy-2-flopyridin-3-yl boronic (25,52 mg, 137,97 µmol), Cs_2CO_3 (171,05 mg, 525,0 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,66 mg, 12,54 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ và nó được phân chia giữa nước và AcOEt. Rửa pha nước bằng AcOEt và làm khô chất chiết hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn hai lần bằng sắc ký cột rửa giải trước hết bằng hỗn hợp của diisopropyl ete/MeOH (90/10; thể tích/thể tích) và bằng hỗn hợp của DCM/MeOH (98/2) để tạo ra 38 mg (56,3%) 6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 107. 6-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (74,9 mg, 162,69 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 2-etoxypyrimidin-5-yl boronic (30,06 mg, 178,96 µmol), Cs_2CO_3(106,12 mg, 325,38 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (7,97 mg, 9,76 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 1 giờ, nó được phân chia giữa nước và DCM và các pha tách riêng trên cột phân chia kỵ nước. Cô dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 47,3 mg (57,7%) 6-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

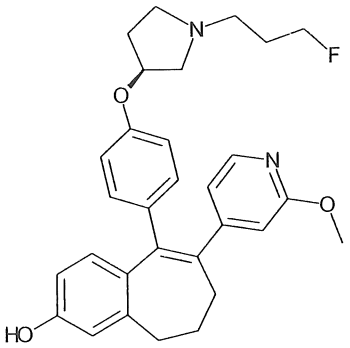
Ví dụ 108. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (90 mg, 195,49 µmol), trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 4 ml), được bổ sung axit 2-metoxy-5-pyridinboronic (37,77 mg, 234,59 µmol), Cs_2CO_3 (133,89 mg, 410,53 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,58 mg, 11,73 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và cô dưới áp suất

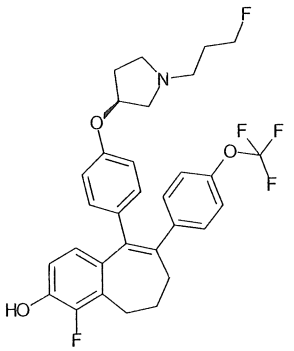
giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 4%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 59 mg (61,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(6-metoxy-3-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 109. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxy-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (90 mg, 195,49 µmol), trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích; 4 ml), được bổ sung axit 2-metoxypyridin-4-boronic (36,99 mg, 234,59 µmol), Cs_2CO_3 (133,89 mg, 410,53 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (9,58 mg, 11,73 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 4%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 60 mg (62,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(2-metoxy-4-pyridyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

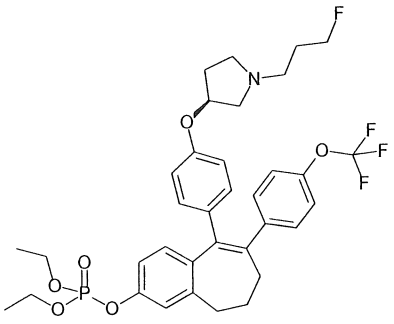
Ví dụ 114. 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D7**) (60 mg, 125,43 µmol), trong dioxan (1 ml) và nước (0,5 ml), được bổ sung axit 4-(triflometoxy)phenylboronic (29 mg, 137,97 µmol), Cs_2CO_3 (81,73 mg, 250,85 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (6,15 mg, 7,53 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút và lọc chất rắn và rửa bằng dioxan. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 45 mg (71%) 1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 163. [5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat

Bước 1: Dietyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl phosphat.

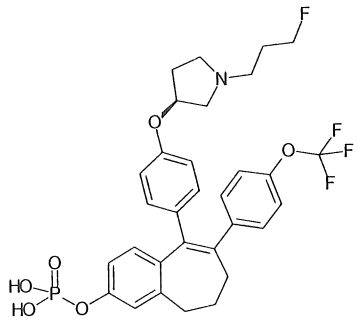


Bổ sung trietylamin (353,1 µl, 2,54 mmol), và dietyl clophosphat (249,76 µl, 1,73 mmol) vào dung dịch 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol (ví dụ 75, 312 mg, 576,10 µmol), trong axetonitril (3 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời

gian 28 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 256 mg (65,6%) dietyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl phosphat.

LC/MS (m/z, MH^+): 678

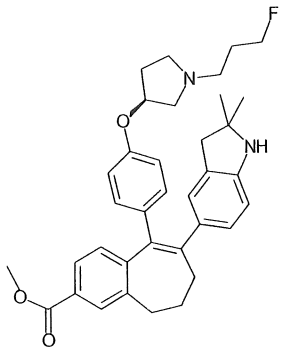
Bước 2: [5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat.



Bổ sung iodotrimetylsilan (277,12 µl, 1,89 mmol) vào dung dịch dietyl 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-[4-(triflometoxy)phenyl]-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl phosphat (256 mg, 377,77 µmol), trong axetonitril (6 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột trao đổi cation mạnh (SCX) và sắc ký cột đảo pha, rửa giải bằng gradien của axetonitril trong nước (từ 20% đến 80%) để tạo ra 167 mg (70,3%) [5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat.

Ví dụ 174. hydroclorua của axit 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

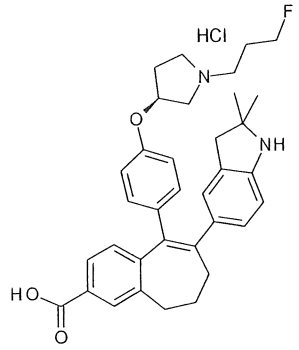
Bước 1: Metyl 8-(2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.



Vào dung dịch metyl 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat hydrobromua (**D5**) (500 mg, 845,91 µmol), trong dioxan (12 ml) và nước (2 ml), được bổ sung 1-(2,2-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-1-yl)etanon (279,98 mg, 888,21 µmol), Cs_2CO_3 (744,91 mg, 2,28 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (41,45 mg, 50,75 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 1 giờ, DCM được bổ sung và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM, axetonitril và MeOH (96/2/2; thể tích/thể tích/thể tích) để tạo ra 250 mg (48,4%) metyl 8-(2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.

LC/MS (m/z, MH^+): 611

Bước 2: hydroclorua của axit 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

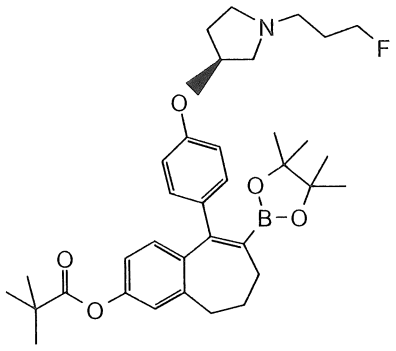


Bổ sung NaOH (15,72 mg, 392,95 µmol) vào dung dịch metyl 8-(2,2-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-

5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (240 mg, 392,95 μmol) trong MeOH (20 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dưới hồi lưu trong thời gian 3 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hấp thụ phần cặn trong nước (15 ml), bổ sung HCl (5 M, 1 ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dưới hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH đến độ pH 7, và chiết pha nước bằng DCM. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tán nhỏ phần cặn với diisopropyl ete, lọc và làm khô để tạo ra 211 mg (90,8%) hydroclorua của axit 6-(2,2-dimetylindolin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.

Ví dụ 189. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-oxiđopyridin-1-ium-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

Bước 1: 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat.

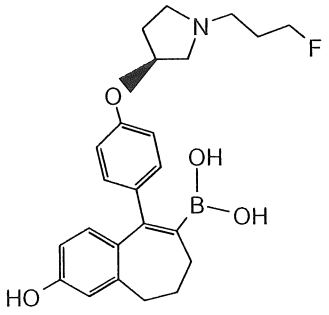


Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl-2,2-dimetylpropanoat (**D3**) (1 g, 1,84 mmol), trong dioxan (10 ml) và nước (5 ml), được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (559,65 mg, 2,20 mmol), Cs_2CO_3 (1,20 g, 3,67 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (84,87 mg, 110,19 μmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng dưới hồi lưu trong 24 giờ, và nó được phân chia giữa DCM và nước. Rửa pha nước bằng DCM và làm khô pha hữu cơ gộp qua cột phân chia kỵ nước, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và MeOH (98/2; thể tích/thể tích) để tạo ra 426 mg (39,2%) 9-(4-

{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat.

LC/MS (m/z, MH+): 592 (M+H).

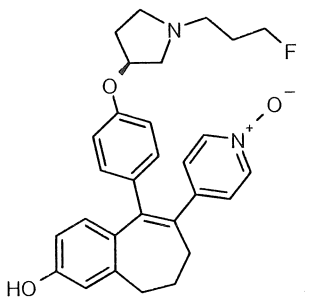
Bước 2: axit [9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-8-yl]boronic



Bổ sung NaOH (2N, 2,16 ml, 4,32 mmol) vào dung dịch 9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-yl 2,2-dimetylpropanoat (426 mg, 720,13 µmol), trong MeOH (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, và bổ sung HCl (2N, 2,2 ml). Rửa pha nước bằng DCM, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tán nhỏ phần cặn với hỗn hợp của DCM và MeOH (95/5, thể tích/thể tích), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 100 mg (32,7%) axit [9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-8-yl]boronic thô.

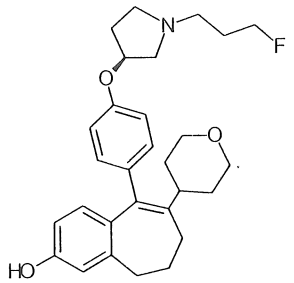
LC/MS (m/z, MH+): 426 (M+H).

Bước 3: 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-oxiđopyridin-1-ium-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.



Vào dung dịch axit [9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-3-hydroxy-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-8-yl]boronic (100 mg, 235,12 µmol), trong dioxan (8 ml) và nước (2 ml), 4-bromopyridin 1-oxit (57,28 mg, 329,17 µmol), Cs_2CO_3 (161,04 mg, 493,76 µmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (11,52 mg, 14,11 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 4%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 21 mg (18,8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1-oxidopyridin-1-ium-4-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

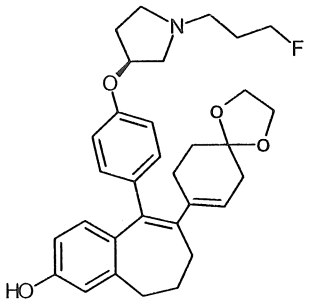
Ví dụ 203. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-tetrahydropyran-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol (ví dụ 202, 110 mg, 237,28 µmol) trong AcOEt (3 ml) và etanol (5 ml), được bổ sung paladi trên cacbon (10%, 2,53 mg, 23,73 µmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C dưới khí quyển hydro (5 bar) trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng trên xelit, rửa bằng MeOH, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và MeOH (90/10; thể tích/thể tích)) để tạo ra 61 mg (55%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-tetrahydropyran-4-yl-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 204. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyxyclohexyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

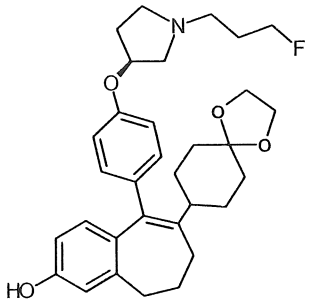
Bước 1: 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol.



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (500 mg, 1,09 mmol), trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích, 25 ml), được bổ sung pinacoyl este của axit 1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-7-en-8-boronic (412,93 mg, 1,52 mmol), Cs_2CO_3 (743,85 mg, 2,28 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (53,22 mg, 65,16 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 4%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 485 mg (85,9%) 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol.

LC/MS (m/z, MH+): 520

Bước 2: 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol.

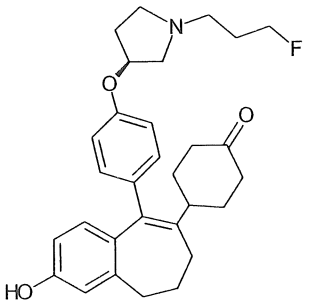


Bổ sung paladi trên cacbon (10%, 9,93 mg, 93,33 µmol) vào dung dịch 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-7-en-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol (485 mg, 933,31 µmol), trong AcOEt (10 ml) và etanol (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C dưới khí quyển hydro (5 bar) trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, súc rửa với MeOH và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để

tạo ra 487 mg (100%) 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol thô.

LC/MS (m/z, MH^+): 522

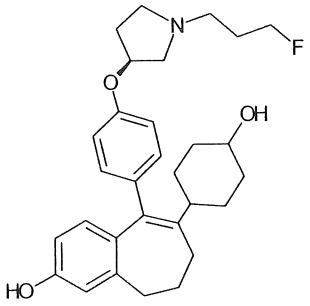
Bước 3: 4-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-xyclohexanon.



Bổ sung HCl đặc trong nước (1,4 ml) vào dung dịch 6-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-2-ol thô (487 mg, 933,53 µmol) trong axeton (2 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Bổ sung dung dịch bão hòa trong nước của $NaHCO_3$ và DCM và các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước. Cô pha hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của MeOH trong DCM (3/97; thể tích/thể tích) để tạo ra 390 mg (87,5%) 4-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-xyclohexanon.

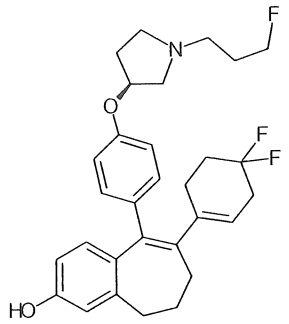
LC/MS (m/z, MH^+): 478.

Bước 4: 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyxyclohexyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.



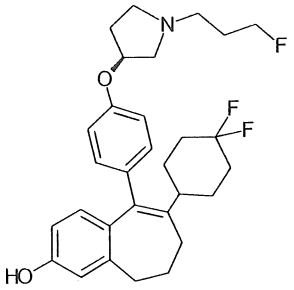
Bổ sung natri borohyđrua (147,3 mg, 3,89 mmol) vào dung dịch 4-(5-{4-[(S)-1-(3-flo-propyl)-pyrolidin-3-yloxy]-phenyl}-2-hydroxy-8,9-dihydro-7H-benzoxyclohepten-6-yl)-xyclohexanon (200 mg, 418,74 µmol), trong MeOH (4 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày, và bổ sung nước. Chất rắn tạo thành mà được lọc, súc rửa với nước và tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 28 mg (14%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(4-hydroxyxyclohexyl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol

Ví dụ 207. 6-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (200 mg, 434,42 µmol) trong dioxan/nước (80/20; thể tích/thể tích, 10 ml), được bổ sung 2-(4,4-difloxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (127,24 mg, 521,30 µmol), Cs_2CO_3 (297,53 mg, 912,28 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (20,08 mg, 26,07 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 30 phút, và cô dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 95 mg (44%) 6-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

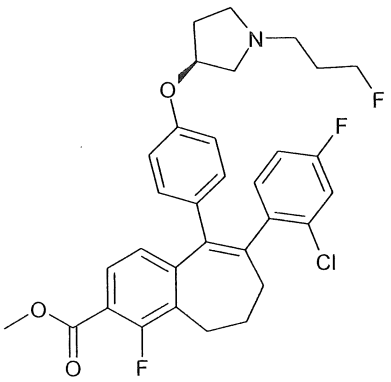
Ví dụ 208. 6-(4,4-difloxyclohexyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Bổ sung paladi trên cacbon (10%, 2,03 mg, 19,09 µmol) vào dung dịch 6-(4,4-difloxyclohexen-1-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol (95 mg, 190,92 µmol), trong AcOEt (3 ml) và etanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C dưới khí quyển hydro (5 bar) trong thời gian 2 giờ và lọc trên xelit, súc rửa với MeOH và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng hỗn hợp của MeOH trong DCM (3/97; thể tích/thể tích) để tạo ra 70 mg (73,4%) 6-(4,4-difloxyclohexyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Ví dụ 213. axit 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic

Bước 1: Metyl 8-(2-clo-4-flophenyl)-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.

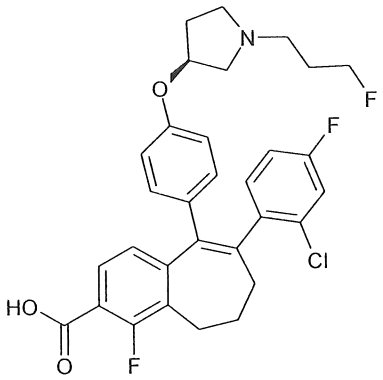


Vào dung dịch metyl 8-bromo-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat, hydrobromua (**D8**) (200 mg, 332,60 µmol) trong dioxan (15 ml) được bổ sung axit 2-clo-4-flophenyl boronic (69,59 mg, 399,12 µmol), Cs_2CO_3(465,64 µl, 698,46 µmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (15,37 mg, 19,96 µmol).

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 5%), để tạo ra chất rắn mà được tinh chế thêm trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 170 mg (89,7%) metyl 8-(2-clo-4-flophenyl)-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat.

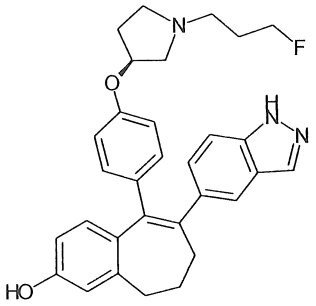
LC/MS (m/z, MH^+): 570

Bước 2: axit 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.



Bổ sung NaOH 5 M (238,58 µl, 1,19 mmol) vào dung dịch metyl 8-(2-clo-4-flophenyl)-4-flo-9-(4-{[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-carboxylat (170 mg, 298,22 µmol) trong MeOH (150 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ, bổ sung HCl trong nước (5 N), và tinh chế trên cột trao đổi cation mạnh (SCX) để tạo ra 65 mg (39,2%) axit 6-(2-clo-4-flo-phenyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic.

Ví dụ 215. 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol



Vào dung dịch 8-bromo-9-(4-((3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl)oxy)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[7]anulen-3-ol (**D4**) (306,6 mg, 665,97 µmol), trong dioxan (4 mL) và nước (0,5 ml), được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol (201 mg, 823,43 µmol), Cs_2CO_3 (557 mg, 1,71 mmol),and $Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg, 85,72 µmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 72°C trong thời gian 4 giờ và nó được phân chia giữa nước và DCM. Các pha được tách riêng trên cột tương tác kỵ nước và pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien của MeOH trong DCM (từ 0% đến 10%) để tạo ra 26 mg (8%) 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indazol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol.

Một số hợp chất theo sáng chế được đưa đi thử nghiệm dược lý để xác định tác dụng đối kháng và gây thoái biến của chúng lên thụ thể estrogen.

Thử nghiệm A: <u>Hoạt tính đối kháng hóa sinh trên thụ thể estrogen kiểu dại (WT) và đột biến</u>

Thử nghiệm A bao gồm việc đo hoạt tính đối kháng *in vitro* của hợp chất theo sáng chế trên thụ thể estrogen.

Các phép đo của hoạt tính đối kháng được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm yếu tố đồng hoạt hóa thụ thể estrogen như được mô tả dưới đây.

Hiệu lực đối kháng của hợp chất được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm yếu tố đồng hoạt hóa LanthaScreen® TR-FRET ERα (ThermoFisher) có cải biến. Nó là thử nghiệm cạnh tranh, trong đó sự liên kết của hợp chất thử nghiệm với phức hợp gồm có (i) protein His6-ERα298-554 thể hiện miền liên kết phối tử ERα, (ii) kháng thể His6 được gắn nhãn Tb, (iii) peptit yếu tố đồng hoạt hóa PGC1a được gắn nhãn fluoresxein

(EAEEPSLLKKLLLAPANTQ), và (iv) estrađiol, dẫn đến sự giảm đi của tín hiệu TR-FRET do sự phân hủy của peptit yếu tố đồng hoạt hóa. Protein His6-ERα298-554 được biểu hiện dưới dạng WT hoặc các thể đột biến D538G hoặc Y537S ở E. coli và được tinh chế bằng sắc ký ái lực. Thử nghiệm diễn ra ở dạng trộn-và-đọc đồng nhất. Trong thí nghiệm thông thường, hỗn hợp 4 µl của His6-ERα298-554 0,5 nM, kháng thể His6 được gắn nhãn Tb 0,5 nM, peptit PGC1a 250 nM, và estrađiol 3 nM trong kali phosphat 100 mM, độ pH 7,4, Tween-20 0,01%, NaN_3 0,02%, DTT 5 mM, được bổ sung vào 40 nl hợp chất thử nghiệm trong DMSO và được ủ qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tỉ lệ phát xạ 520:495 nm TR-FRET được tính và được dùng để xác định giá trị IC50 từ sự khớp đường cong đáp ứng liều lượng với phương trình logistic 4 tham số.

Hoạt tính đối kháng đối với thụ thể estrogen trong thử nghiệm này được cho bởi nồng độ mà ức chế 50% hoạt tính thụ thể estrogen (hay IC50) theo nM.

Bảng 2 dưới đây chỉ ra kết quả hóa sinh của hoạt tính đối kháng lên thụ thể estrogen WT và đột biến đối với hợp chất theo sáng chế, và chứng tỏ rằng hợp chất được thử nghiệm có hoạt tính đối kháng với thụ thể estrogen.

Bảng 2:

Ví dụ	Sự đối kháng WT IC_{50} (nM)	Sự đối kháng D538G IC_{50} (nM)	Sự đối kháng Y537S IC_{50} (nM)
Ví dụ 1	7	32	22
Ví dụ 2	5	30	22
Ví dụ 3	37	268	139
Ví dụ 4	19	117	68
Ví dụ 5	7	21	21
Ví dụ 6	2	4	3
Ví dụ 7	5	36	19

Ví dụ 8	3	15	8
Ví dụ 9	3	20	10
Ví dụ 10	2	5	3
Ví dụ 11	2	4	3
Ví dụ 12	3	18	10
Ví dụ 13	4	19	11
Ví dụ 14	3	15	7
Ví dụ 15	5	37	24
Ví dụ 16	14	109	63
Ví dụ 17	3	24	15
Ví dụ 18	5	28	21
Ví dụ 19	8	49	26
Ví dụ 20	2	12	9
Ví dụ 21	7	30	26
Ví dụ 22	7	45	26
Ví dụ 23	3	9	4
Ví dụ 24	152	759	475
Ví dụ 25	284	937	726
Ví dụ 26	199	443	341
Ví dụ 27	3	10	6
Ví dụ 28	2	5	4
Ví dụ 29	2	4	2
Ví dụ 30	5	20	9

Ví dụ 31	2	19	12
Ví dụ 32	3	32	24
Ví dụ 33	3	41	24
Ví dụ 34	2	18	11
Ví dụ 35	12	244	134
Ví dụ 36	3	90	50
Ví dụ 37	14	309	241
Ví dụ 38	39	652	651
Ví dụ 39	4	76	53
Ví dụ 40	16	289	224
Ví dụ 41	10	177	133
Ví dụ 42	2	55	33
Ví dụ 43	0,8	14	11
Ví dụ 44	1	16	12
Ví dụ 45	2	40	23
Ví dụ 46	1	21	16
Ví dụ 47	2	31	23
Ví dụ 48	44	1119	549
Ví dụ 49	1	11	6
Ví dụ 50	10	208	113
Ví dụ 51	15	389	221
Ví dụ 52	2	49	29
Ví dụ 53	244	3541	2857

Ví dụ 54	1	8	5
Ví dụ 55	23	635	338
Ví dụ 56	15	389	204
Ví dụ 57	3	56	39
Ví dụ 58	2	37	24
Ví dụ 59	2	57	34
Ví dụ 60	3	68	39
Ví dụ 61	10	178	99
Ví dụ 62	20	337	178
Ví dụ 63	6	132	72
Ví dụ 64	6	149	88
Ví dụ 65	2	38	25
Ví dụ 66	12	217	127
Ví dụ 67	5	145	85
Ví dụ 68	12	184	109
Ví dụ 69	5	172	90
Ví dụ 70	2	36	22
Ví dụ 71	1	28	18
Ví dụ 72	31	895	498
Ví dụ 73	4	59	40
Ví dụ 74	2	28	26
Ví dụ 75	56	1295	679
Ví dụ 76	2	40	23

Ví dụ 77	1	19	13
Ví dụ 78	17	298	185
Ví dụ 79	9	182	113
Ví dụ 80	13	389	203
Ví dụ 81	7	128	93
Ví dụ 82	1	24	16
Ví dụ 83	51	842	648
Ví dụ 84	74	1464	964
Ví dụ 85	58	1111	735
Ví dụ 86	12	313	172
Ví dụ 87	9	150	93
Ví dụ 88	5	139	78
Ví dụ 89	1	12	8
Ví dụ 90	13	263	190
Ví dụ 91	2	35	18
Ví dụ 92	34	840	504
Ví dụ 93	2	29	24
Ví dụ 94	25	485	322
Ví dụ 95	12	243	150
Ví dụ 96	20	307	196
Ví dụ 97	9	127	78
Ví dụ 98	1	18	12
Ví dụ 99	18	804	280

Ví dụ 100	83	1329	1014
Ví dụ 101	14	269	163
Ví dụ 102	5	123	71
Ví dụ 103	4	86	55
Ví dụ 104	2	30	17
Ví dụ 105	8	129	81
Ví dụ 106	15	524	607
Ví dụ 107	42	977	507
Ví dụ 108	1	33	19
Ví dụ 109	1	29	17
Ví dụ 110	14	274	168
Ví dụ 111	4	120	67
Ví dụ 112	4	76	46
Ví dụ 113	34	633	434
Ví dụ 114	21	346	242
Ví dụ 115	6	86	71
Ví dụ 116	2	37	25
Ví dụ 117	12	238	163
Ví dụ 118	17	245	164
Ví dụ 119	62	953	714
Ví dụ 120	38	585	357
Ví dụ 121	4	76	56
Ví dụ 122	2	40	24

Ví dụ 123	4	72	46
Ví dụ 124	13	215	170
Ví dụ 125	8	154	106
Ví dụ 126	33	661	541
Ví dụ 127	30	603	347
Ví dụ 128	89	2046	1692
Ví dụ 129	23	474	290
Ví dụ 130	3	59	44
Ví dụ 131	15	387	253
Ví dụ 132	77	1371	1249
Ví dụ 133	20	384	190
Ví dụ 134	2	28	28
Ví dụ 135	59	1077	1226
Ví dụ 136	11	201	134
Ví dụ 137	28	595	363
Ví dụ 138	50	697	323
Ví dụ 139	2	43	28
Ví dụ 140	52	996	685
Ví dụ 141	27	475	436
Ví dụ 142	5	117	64
Ví dụ 143	4	100	57
Ví dụ 144	46	759	645
Ví dụ 145	2	44	28

Ví dụ 146	9	152	67
Ví dụ 147	54	982	583
Ví dụ 148	62	1037	916
Ví dụ 149	5	114	72
Ví dụ 150	91	1768	2148
Ví dụ 151	122	1641	>4000
Ví dụ 152	8	268	132
Ví dụ 153	4	74	47
Ví dụ 154	10	191	117
Ví dụ 155	11	231	141
Ví dụ 156	90	885	1006
Ví dụ 157	3	84	53
Ví dụ 158	5	106	63
Ví dụ 159	241	3816	2563
Ví dụ 160	15	266	110
Ví dụ 161	23	396	169
Ví dụ 162	16	290	159
Ví dụ 163	N/A*	N/A*	N/A*
Ví dụ 164	8	191	121
Ví dụ 165	2	47	27
Ví dụ 166	13	560	299
Ví dụ 167	3	42	33
Ví dụ 168	228	3844	>4000

Ví dụ 169	46	868	787
Ví dụ 170	6	143	89
Ví dụ 171	2	33	20
Ví dụ 172	95	1632	1072
Ví dụ 173	154	2346	1495
Ví dụ 174	31	707	429
Ví dụ 175	1	20	14
Ví dụ 176	33	873	435
Ví dụ 177	289	>4000	2911
Ví dụ 178	2	52	29
Ví dụ 179	46	755	538
Ví dụ 180	7	133	78
Ví dụ 181	14	260	187
Ví dụ 182	10	176	120
Ví dụ 183	9	180	125
Ví dụ 184	49	991	459
Ví dụ 185	67	1545	981
Ví dụ 186	6	118	75
Ví dụ 187	28	476	321
Ví dụ 188	1	23	16
Ví dụ 189	183	2973	2414
Ví dụ 190	37	623	444
Ví dụ 191	0	6	4

Ví dụ 192	1	18	11
Ví dụ 193	57	939	516
Ví dụ 194	4	66	38
Ví dụ 195	2	56	34
Ví dụ 196	15	354	198
Ví dụ 197	11	169	124
Ví dụ 198	62	1039	586
Ví dụ 199	1	21	15
Ví dụ 200	195	3450	3097
Ví dụ 201	6	125	74
Ví dụ 202	5	94	67
Ví dụ 203	3	69	48
Ví dụ 204	2	50	29
Ví dụ 205	12	331	187
Ví dụ 206	27	606	374
Ví dụ 207	3	58	39
Ví dụ 208	1	32	19
Ví dụ 209	33	703	543
Ví dụ 210	11	283	162
Ví dụ 211	30	618	443
Ví dụ 212	84	2366	1111
Ví dụ 213	22	529	334
Ví dụ 214	2	39	23

Ví dụ 215	4	88	57
Ví dụ 216	31	743	431
Ví dụ 217	39	960	632
Ví dụ 218	61	1472	779
Ví dụ 219	84	1595	1094

N/A: Không có. Tiền dược chất của ví dụ 75*

Thử nghiệm B: <u>Thử nghiệm sự tăng sinh/khả năng sống tế bào trên các dòng tế bào MCF7 (tế bào khối u vú) WT và đột biến</u>

Thử nghiệm B bao gồm việc đo hoạt tính tăng sinh *in vitro* của hợp chất theo sáng chế bằng cách phân tích khả năng sống của tế bào khối u.

Các phép đo của khả năng sống được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm khả năng sống tế bào ung thư vú như được mô tả dưới đây.

Tế bào MCF7 biểu hiện (và phụ thuộc) vào thụ thể estrogen đột biến Tyr 537 Ser hoặc Asp 538 Gly được tạo ra bằng cách chuyển nạp tế bào mẹ MCF7 (ATCC) với vật truyền biểu hiện mã hóa cho các thể đột biến khác nhau của thụ thể estrogen Tyr 537 Ser hoặc Asp 538 Gly. Trước hết các tế bào được chọn lọc bằng kháng sinh (liên quan đến sự biểu hiện vật truyền) và sau đó được chọn lọc về sự phụ thuộc sinh trưởng của chúng vào thụ thể estrogen dựa trên khả năng của chúng để sinh trưởng *in vitro* khi không có estrađiol (dòng tế bào mẹ chết khi không có estrađiol).

Tế bào MCF7 (ATCC) hoặc tế bào MCF7 biểu hiện (và phụ thuộc) vào thụ thể estrogen đột biến Tyr 537 Ser hoặc Asp 538 Gly được cấy trong vi đĩa 384 giếng ở nồng độ 1000 tế bào/30 µl mỗi giếng trong môi trường MEM không chứa phenol đỏ chứa FBS có dải đextran than chì 5%. Ngày hôm sau, dịch pha loãng 1:5 theo dãy 9 điểm của mỗi hợp chất được bổ sung vào tế bào trong 20 µl ở nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 3 đến 0,000001 µM. Sau 7 ngày tiếp xúc với hợp chất, 50 µl CellTiter-Glo (Promega) được bổ sung vào tế bào và đơn vị bất kỳ phát quang tương đối (RLU) được xác định trong thiết bị

đọc đĩa huỳnh quang (thiết bị Envision). CellTiter-Glo được bổ sung vào 50 µl môi trường không có tế bào để xác định tín hiệu nền.

Tỉ lệ phần trăm của khả năng sống của mỗi mẫu được xác định như sau: (RLU mẫu – RLU nền / RLU không xử lý – RLU nền) * 100 = % khả năng sống.

Hoạt tính khả năng sống đối với thụ thể estrogen trong thử nghiệm này được cho bởi nồng độ mà ức chế 50% của hoạt tính khả năng sống (hay IC50) theo nM.

Bảng 3 dưới đây chỉ ra kết quả thử nghiệm tăng sinh/khả năng sống tế bào trên các dòng tế bào WT và đột biến MCF7 (tế bào khối u vú), đối với hợp chất theo sáng chế, và chứng tỏ rằng hợp chất được thử nghiệm có hoạt tính chống tăng sinh đáng kể đối với thụ thể estrogen.

Bảng 3:

Ví dụ	tăng sinh MCF7 (WT) IC_{50} (nM)	tăng sinh MCF7 D538G IC_{50} (nM)	tăng sinh MCF7 Y537S IC_{50} (nM)
Ví dụ 1	0,6	0,1	3
Ví dụ 2	1	0,1	6
Ví dụ 3	9	0,2	17
Ví dụ 4	5	0,2	11
Ví dụ 5	0,3	0,2	2
Ví dụ 6	3	0,1	3
Ví dụ 7	0,2	0,3	1
Ví dụ 8	4	0,1	6
Ví dụ 9	0,4	1	5

Ví dụ 10	7	0,4	15
Ví dụ 11	3	0,2	7
Ví dụ 12	28	2	35
Ví dụ 13	0,5	0,4	5
Ví dụ 14	2	0,1	2
Ví dụ 15	0,2	0,4	4
Ví dụ 16	3	0,4	7
Ví dụ 17	0,2	0,3	2
Ví dụ 18	0,7	1	5
Ví dụ 19	5	0,4	19
Ví dụ 20	5	0,1	14
Ví dụ 21	23	2	36
Ví dụ 22	6	30	306
Ví dụ 23	0,2	1	4
Ví dụ 24	63	7	71
Ví dụ 25	48	5	67
Ví dụ 26	25	4	31
Ví dụ 27	0,2	1	8
Ví dụ 28	0,2	1	7
Ví dụ 29	0,5	1	3
Ví dụ 30	36	2	39
Ví dụ 31	4	0,3	6
Ví dụ 32	0,3	1	3

Ví dụ 33	0,3	1	3
Ví dụ 34	0,2	0,4	2
Ví dụ 35	0,2	1	5
Ví dụ 36	0,3	0,4	4
Ví dụ 37	0,5	1	7
Ví dụ 38	0,6	1	9
Ví dụ 39	0,2	1	4
Ví dụ 40	0,2	0,4	4
Ví dụ 41	0,2	1	4
Ví dụ 42	0,4	1	6
Ví dụ 43	0,4	1	5
Ví dụ 44	0,2	1	3
Ví dụ 45	0,7	2	14
Ví dụ 46	0,6	1	8
Ví dụ 47	0,3	0,3	3
Ví dụ 48	0,7	2	13
Ví dụ 49	0,4	1	5
Ví dụ 50	0,2	0,3	4
Ví dụ 51	0,4	1	10
Ví dụ 52	0,3	1	5
Ví dụ 53	10	21	112
Ví dụ 54	0,1	0,2	2
Ví dụ 55	2	4	39

Ví dụ 56	0,5	2	10
Ví dụ 57	0,2	0,3	3
Ví dụ 58	0,3	1	4
Ví dụ 59	0,1	0,5	3
Ví dụ 60	0,4	0,3	5
Ví dụ 61	0,3	1	4
Ví dụ 62	0,4	1	7
Ví dụ 63	0,4	1	5
Ví dụ 64	0,3	0,4	4
Ví dụ 65	0,1	1	2
Ví dụ 66	0,4	1	6
Ví dụ 67	0,2	0,4	3
Ví dụ 68	0,2	0,3	2
Ví dụ 69	0,3	1	5
Ví dụ 70	0,2	1	8
Ví dụ 71	0,2	0,4	4
Ví dụ 72	0,6	1	14
Ví dụ 73	0,9	2	15
Ví dụ 74	0,1	0,3	2
Ví dụ 75	0,5	1	7
Ví dụ 76	0,2	0,3	3
Ví dụ 77	0,1	0,3	2
Ví dụ 78	0,4	0,4	6

Ví dụ 79	6	0,6	12
Ví dụ 80	0,5	1	11
Ví dụ 81	0,2	0,2	4
Ví dụ 82	0,8	1	8
Ví dụ 83	1	1	14
Ví dụ 84	0,7	1	13
Ví dụ 85	0,8	1	9
Ví dụ 86	0,4	1	5
Ví dụ 87	0,1	0,4	2
Ví dụ 88	0,2	0,3	4
Ví dụ 89	0,2	0,3	3
Ví dụ 90	0,4	0,3	6
Ví dụ 91	0,1	0,2	1
Ví dụ 92	0,5	1	8
Ví dụ 93	0,2	1	4
Ví dụ 94	0,7	1	7
Ví dụ 95	0,5	1	10
Ví dụ 96	0,8	1	5
Ví dụ 97	0,2	0,1	1
Ví dụ 98	0,4	0,3	2
Ví dụ 99	0,4	1	3
Ví dụ 100	1	2	15
Ví dụ 101	0,8	1	6

Ví dụ 102	0,1	0,3	1
Ví dụ 103	0,5	1	5
Ví dụ 104	0,1	0,1	1
Ví dụ 105	0,3	0,3	4
Ví dụ 106	1	3	54
Ví dụ 107	0,5	1	12
Ví dụ 108	0,2	0,1	1
Ví dụ 109	0,2	0,1	2
Ví dụ 110	0,4	1	9
Ví dụ 111	0,2	0,2	3
Ví dụ 112	0,2	0,2	4
Ví dụ 113	0,6	2	11
Ví dụ 114	0,4	1	5
Ví dụ 115	0,3	1	5
Ví dụ 116	0,1	1	2
Ví dụ 117	0,5	1	6
Ví dụ 118	0,2	0,2	2
Ví dụ 119	0,7	2	8
Ví dụ 120	0,3	1	6
Ví dụ 121	0,3	1	2
Ví dụ 122	0,2	1	2
Ví dụ 123	0,2	1	5
Ví dụ 124	0,3	1	4

Ví dụ 125	0,2	1	3
Ví dụ 126	1	3	30
Ví dụ 127	0,1	0,4	1
Ví dụ 128	8	17	96
Ví dụ 129	0,1	0,3	5
Ví dụ 130	0,2	1	5
Ví dụ 131	0,4	1	11
Ví dụ 132	0,7	2	19
Ví dụ 133	1	2	29
Ví dụ 134	0,1	0,3	3
Ví dụ 135	1	3	21
Ví dụ 136	0,2	1	5
Ví dụ 137	0,2	1	7
Ví dụ 138	0,8	3	19
Ví dụ 139	0,1	1	3
Ví dụ 140	1	3	24
Ví dụ 141	0,3	1	5
Ví dụ 142	0,2	0,2	2
Ví dụ 143	0,7	1	5
Ví dụ 144	2	2	25
Ví dụ 145	0,3	0,4	3
Ví dụ 146	0,4	1	4
Ví dụ 147	2	2	20

Ví dụ 148	2	2	11
Ví dụ 149	0,7	1	6
Ví dụ 150	3	2	18
Ví dụ 151	0,9	1	16
Ví dụ 152	0,4	0,3	4
Ví dụ 153	0,1	0,1	1
Ví dụ 154	0,4	0,3	4
Ví dụ 155	0,1	0,2	2
Ví dụ 156	2	4	11
Ví dụ 157	0,6	0,2	2
Ví dụ 158	0,5	1	5
Ví dụ 159	8	11	112
Ví dụ 160	0,7	1	6
Ví dụ 161	0,8	1	7
Ví dụ 162	0,6	1	3
Ví dụ 163	N/A*	N/A *	N/A*
Ví dụ 164	2	0,2	2
Ví dụ 165	0,4	0,3	4
Ví dụ 166	0,8	1	12
Ví dụ 167	0,4	1	3
Ví dụ 168	4	5	33
Ví dụ 169	10	1	1
Ví dụ 170	3	0,3	0,3

Ví dụ 171	0,9	0,1	0,1
Ví dụ 172	30	2	4
Ví dụ 173	5	11	177
Ví dụ 174	1	3	40
Ví dụ 175	0,2	1	10
Ví dụ 176	5	12	108
Ví dụ 177	11	18	187
Ví dụ 178	0,5	2	15
Ví dụ 179	1	3	35
Ví dụ 180	2	3	39
Ví dụ 181	2	4	52
Ví dụ 182	0,3	1	15
Ví dụ 183	1	1	9
Ví dụ 184	1	2	36
Ví dụ 185	41	77	1000
Ví dụ 186	0,9	2	26
Ví dụ 187	19	34	1000
Ví dụ 188	0,1	0,1	3
Ví dụ 189	12	27	246
Ví dụ 190	7	15	148
Ví dụ 191	0,5	2	19
Ví dụ 192	0,6	2	17
Ví dụ 193	0,6	1	20

Ví dụ 194	0,3	1	8
Ví dụ 195	0,2	0,2	4
Ví dụ 196	1	5	43
Ví dụ 197	0,2	1	6
Ví dụ 198	3	11	79
Ví dụ 199	0,2	1	2
Ví dụ 200	78	108	1000
Ví dụ 201	0,02	1	4
Ví dụ 202	0,3	1	6
Ví dụ 203	0,1	1	4
Ví dụ 204	0,1	0,3	1
Ví dụ 205	8	28	119
Ví dụ 206	1	8	26
Ví dụ 207	0,3	1	3
Ví dụ 208	0,1	0,3	1
Ví dụ 209	8	25	68
Ví dụ 210	0,5	2	8
Ví dụ 211	0,7	2	10
Ví dụ 212	4	14	112
Ví dụ 213	1	2	8
Ví dụ 214	0,1	1	2
Ví dụ 215	1	18	51
Ví dụ 216	1	6	19

Ví dụ 217	0,3	12	23
Ví dụ 218	1	13	29
Ví dụ 219	1	9	36

N/A: Không có. Tiền dược chất của ví dụ 75*

Thử nghiệm C: <u>Hoạt tính làm thoái biến thụ thể estrogen</u>

Thử nghiệm C bao gồm việc đo hoạt tính gây thoái biến *in vitro* của hợp chất theo sáng chế.

Các phép đo của hoạt tính gây thoái biến được thực hiện bằng cách sử dụng ERα tế bào ung thư vú trong thử nghiệm western tế bào như được mô tả dưới đây.

Tế bào MCF7 (ATCC) được cấy trong vi đĩa 384 giếng (phủ colagen) ở nồng độ 10000 tế bào/ 30 µl mỗi giếng trong môi trường MEM alpha không chứa phenol đỏ (invitrogen) chứa FBS có dải đextran than chì 5%. Ngày hôm sau, dịch pha loãng 1:5 theo dãy 9 điểm của mỗi hợp chất được bổ sung vào tế bào trong 2,5µl ở nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 3 đến 0,000018 µM hoặc 0,1 µM đối với fulvestrant (dùng làm đối chứng dương). Vào 4 giờ sau khi bổ sung hợp chất các tế bào được cố định bằng cách bổ sung 25 µl formalin (nồng độ cuối cùng 5% formalin chứa 0,1 % triton) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa hai lần bằng PBS. Sau đó, 50 µl chất đệm phong bế LI-COR chứa 0,1% Triton được bổ sung vào đĩa trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất đệm phong bế LI-COR và ủ tế bào qua đêm trong phòng lạnh với 50 µl kháng thể đơn dòng ở thỏ kháng ER (Thermo scientific MA1-39540) được pha loãng ở 1:1000 trong chất đệm phong bế LI-COR chứa 0,1 % tween-20. Các giếng mà đã được xử lý bằng cách phong bế nhưng không có kháng thể được dùng làm đối chứng nền. Rửa các giếng hai lần bằng PBS (0,1 % tween-20) và ủ ở nhiệt độ 37 °C trong thời gian 60 phút trong LI-COR (0,1 % tween-20) chứa kháng thể kháng thỏ ở dê Alexa 488 (1:1000) và thuốc nhuộm ADN Syto-64 (nồng độ cuối cùng 2 µM). Sau đó rửa tế bào 3 lần trong PBS và quét trong bộ thăm dò ACUMEN (TTP-Labtech). Cường độ kết hợp trong huỳnh quang xanh và huỳnh quang đỏ được đo lần lượt để xác định hàm lượng của ERα và ADN.

Hoạt tính gây thoái biến đối với thụ thể estrogen trong thử nghiệm này được cho bởi nồng độ mà làm thoái hóa 50% thụ thể estrogen (hay IC50) theo nM.

% của sự giảm hàm lượng ERα được xác định như sau: % ức chế = 100 * (1- (mẫu – fulvestrant: DMSO - fulvestrant)).

Bảng 4 dưới đây chỉ ra kết quả hoạt tính làm thoái biến thụ thể estrogen đối với hợp chất theo sáng chế, và chứng tỏ rằng hợp chất được thử nghiệm có hoạt tính gây thoái biến đáng kể lên thụ thể estrogen.

Bảng 4:

Ví dụ	Sự thoái biến IC_{50} (nM)	% Thoái biến Ở 3μM
Ví dụ 1	0,4	88
Ví dụ 2	0,4	97
Ví dụ 3	3	82
Ví dụ 4	0,3	90
Ví dụ 5	0,3	93
Ví dụ 6	0,7	90
Ví dụ 7	0,5	97
Ví dụ 8	0,5	96
Ví dụ 9	0,7	95
Ví dụ 10	0,2	92
Ví dụ 11	0,7	89
Ví dụ 12	0,5	82
Ví dụ 13	0,5	91
Ví dụ 14	0,3	94

Ví dụ 15	0,2	95
Ví dụ 16	2	90
Ví dụ 17	0,8	83
Ví dụ 18	0,9	90
Ví dụ 19	1	82
Ví dụ 20	0,2	87
Ví dụ 21	0,2	83
Ví dụ 22	2	81
Ví dụ 23	2	82
Ví dụ 24	28	86
Ví dụ 25	38	91
Ví dụ 26	11	92
Ví dụ 27	2	91
Ví dụ 28	1	92
Ví dụ 29	0,4	88
Ví dụ 30	2	82
Ví dụ 31	1	91
Ví dụ 32	2	87
Ví dụ 33	0,6	86
Ví dụ 34	1	83
Ví dụ 35	0,8	89
Ví dụ 36	0,4	90
Ví dụ 37	1	95

Ví dụ 38	1	96
Ví dụ 39	0,5	91
Ví dụ 40	0,2	88
Ví dụ 41	0,3	85
Ví dụ 42	0,3	84
Ví dụ 43	0,2	83
Ví dụ 44	0,2	80
Ví dụ 45	0,2	93
Ví dụ 46	0,2	94
Ví dụ 47	0,4	90
Ví dụ 48	0,2	96
Ví dụ 49	0,2	94
Ví dụ 50	0,4	92
Ví dụ 51	0,2	98
Ví dụ 52	0,4	92
Ví dụ 53	8	95
Ví dụ 54	0,2	92
Ví dụ 55	5	87
Ví dụ 56	2	85
Ví dụ 57	0,5	86
Ví dụ 58	0,7	84
Ví dụ 59	0,4	86
Ví dụ 60	1	84

Ví dụ 61	1	86
Ví dụ 62	0,7	96
Ví dụ 63	0,3	95
Ví dụ 64	0,4	88
Ví dụ 65	0,8	89
Ví dụ 66	0,6	90
Ví dụ 67	2	92
Ví dụ 68	1	92
Ví dụ 69	0,2	87
Ví dụ 70	0,7	80
Ví dụ 71	0,6	83
Ví dụ 72	2	88
Ví dụ 73	0,4	86
Ví dụ 74	0,4	84
Ví dụ 75	2	84
Ví dụ 76	0,3	88
Ví dụ 77	0,3	83
Ví dụ 78	0,9	92
Ví dụ 79	0,9	84
Ví dụ 80	1	90
Ví dụ 81	0,6	83
Ví dụ 82	0,5	83
Ví dụ 83	2	80

Ví dụ 84	2	92
Ví dụ 85	1	92
Ví dụ 86	0,7	89
Ví dụ 87	0,4	90
Ví dụ 88	0,5	86
Ví dụ 89	0,6	84
Ví dụ 90	1	83
Ví dụ 91	0,2	86
Ví dụ 92	2	89
Ví dụ 93	0,3	86
Ví dụ 94	2	88
Ví dụ 95	1	84
Ví dụ 96	1	86
Ví dụ 97	0,7	95
Ví dụ 98	1	86
Ví dụ 99	0,9	94
Ví dụ 100	3	93
Ví dụ 101	1	87
Ví dụ 102	0,6	87
Ví dụ 103	1	86
Ví dụ 104	0,6	84
Ví dụ 105	0,3	93
Ví dụ 106	2	87

Ví dụ 107	2	89
Ví dụ 108	0,2	87
Ví dụ 109	0,5	80
Ví dụ 110	0,8	83
Ví dụ 111	0,3	84
Ví dụ 112	0,6	88
Ví dụ 113	0,2	90
Ví dụ 114	0,2	88
Ví dụ 115	0,2	89
Ví dụ 116	0,2	85
Ví dụ 117	0,2	85
Ví dụ 118	0,2	87
Ví dụ 119	0,2	81
Ví dụ 120	0,2	85
Ví dụ 121	0,2	87
Ví dụ 122	0,2	85
Ví dụ 123	0,2	83
Ví dụ 124	0,2	87
Ví dụ 125	0,2	93
Ví dụ 126	0,2	86
Ví dụ 127	0,2	89
Ví dụ 128	1	82
Ví dụ 129	0,2	90

Ví dụ 130	0,2	80
Ví dụ 131	0,2	84
Ví dụ 132	0,3	89
Ví dụ 133	0,2	88
Ví dụ 134	0,2	87
Ví dụ 135	0,2	85
Ví dụ 136	0,2	82
Ví dụ 137	0,2	85
Ví dụ 138	0,3	88
Ví dụ 139	0,2	80
Ví dụ 140	0,2	86
Ví dụ 141	0,2	84
Ví dụ 142	0,2	84
Ví dụ 143	0,2	81
Ví dụ 144	2	86
Ví dụ 145	0,2	83
Ví dụ 146	0,2	83
Ví dụ 147	0,2	88
Ví dụ 148	0,2	83
Ví dụ 149	0,2	82
Ví dụ 150	1	82
Ví dụ 151	1	81
Ví dụ 152	0,2	80

Ví dụ 153	0,2	91
Ví dụ 154	0,2	87
Ví dụ 155	0,2	89
Ví dụ 156	0,2	85
Ví dụ 157	0,2	81
Ví dụ 158	0,2	82
Ví dụ 159	0,7	84
Ví dụ 160	0,2	83
Ví dụ 161	0,2	81
Ví dụ 162	0,2	82
Ví dụ 163	N/A*	N/A*
Ví dụ 164	0,2	88
Ví dụ 165	0,2	82
Ví dụ 166	0,5	86
Ví dụ 167	0,2	81
Ví dụ 168	0,6	91
Ví dụ 169	1	87
Ví dụ 170	0,5	82
Ví dụ 171	0,3	83
Ví dụ 172	2	80
Ví dụ 173	9	85
Ví dụ 174	0,7	92
Ví dụ 175	0,2	88

Ví dụ 176	2	81
Ví dụ 177	8	92
Ví dụ 178	0,2	94
Ví dụ 179	0,9	94
Ví dụ 180	3	91
Ví dụ 181	3	94
Ví dụ 182	0,2	93
Ví dụ 183	0,7	98
Ví dụ 184	2	95
Ví dụ 185	9	80
Ví dụ 186	0,9	87
Ví dụ 187	15	90
Ví dụ 188	0,2	91
Ví dụ 189	22	90
Ví dụ 190	7	80
Ví dụ 191	0,5	89
Ví dụ 192	0,3	88
Ví dụ 193	0,2	88
Ví dụ 194	0,8	90
Ví dụ 195	0,2	87
Ví dụ 196	8	86
Ví dụ 197	0,6	92
Ví dụ 198	3	81

Ví dụ 199	0,2	95
Ví dụ 200	15	85
Ví dụ 201	0,3	90
Ví dụ 202	0,2	84
Ví dụ 203	0,2	81
Ví dụ 204	0,2	82
Ví dụ 205	4	88
Ví dụ 206	1	85
Ví dụ 207	0,2	86
Ví dụ 208	0,2	94
Ví dụ 209	8	91
Ví dụ 210	1	91
Ví dụ 211	0,3	95
Ví dụ 212	2	94
Ví dụ 213	0,2	96
Ví dụ 214	0,5	92
Ví dụ 215	1,5	80
Ví dụ 216	3	90
Ví dụ 217	2	90
Ví dụ 218	3	92
Ví dụ 219	1	89

N/A: Không có. Tiền dược chất của ví dụ 75*

Do đó rõ ràng là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng và gây thoái biến đối với thụ thể estrogen, cũng như là hoạt tính chống tăng sinh. Do đó hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều chế thuốc, cụ thể là thuốc mà là chất đối kháng và chất làm thoái biến của thụ thể estrogen.

Theo đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thuốc mà có chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong trị liệu, cụ thể là làm chất ức chế và chất làm thoái biến của thụ thể estrogen.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị rối loạn chức năng rụng trứng, ung thư, bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng loãng xương, bệnh phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc chứng viêm.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được xác định ở trên, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị ung thư.

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc hormon.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc thụ thể estrogen, cụ thể là bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc thụ thể estrogen α.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư có thụ thể estrogen kiểu dại.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư bị mất chức năng của thụ thể estrogen liên quan đến, nhưng không giới hạn ở, ít nhất là một sự thay đổi biểu sinh và di truyền của thụ thể estrogen chẳng hạn như đột biến, khuếch đại, biến thể ghép nối.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư có thụ thể estrogen bị đột biến.

Theo phương án khác, các đột biến của thụ thể estrogen có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đột biến mới hoặc đã biết chẳng hạn như Leu536Arg, Tyr537Ser, Tyr537Asn, Asp538Gly.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư nhạy estrogen.

Theo phương án khác, bệnh ung thư được chọn từ ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tử cung, ung thư cổ và ung thư phổi, hoặc sự di căn của chúng.

Theo phương án khác, sự di căn là sự di căn não.

Theo phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú. Cụ thể là, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú dương tính thụ thể estrogen (bệnh ung thư vú dương tính ERα).

Theo phương án khác, bệnh ung thư này kháng với việc điều trị kháng hormon.

Theo phương án khác, việc điều trị kháng hormon là ở dạng tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân khác chẳng hạn như chất ức chế CDK4/6 hoặc PI3K.

Theo phương án khác, việc điều trị kháng hormon bao gồm điều trị bằng ít nhất là một tác nhân được chọn từ tamoxifen, fulvestrant, chất ức chế aromataza steroit, và chất ức chế aromataza không steroit.

Sáng chế, theo khía cạnh khác, còn đề cập đến phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý được chỉ ra ở trên, có chứa bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án của phương pháp điều trị này, đối tượng là người.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, theo sáng chế, để sản xuất thuốc hữu dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh lý bất kỳ được chỉ ra ở trên, cụ thể hơn là hữu dụng trong việc điều trị ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính. Các dược phẩm này có chứa liều lượng hữu hiệu của ít nhất là một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và cũng như là ít nhất là một tá dược dược dụng.

Tá dược này được chọn, theo dạng dược phẩm và phương pháp sử dụng mong muốn, từ các tá dược thông thường, mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Trong dược phẩm theo sáng chế để dùng qua đường miệng, dưới lưỡi, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, tại chỗ, cục bộ, trong khí quản, trong mũi, qua da hoặc qua trực tràng, thành phần hoạt tính có công thức (I) ở trên, hoặc bazơ, axit, ion lưỡng tính hoặc muối của chúng, có thể được dùng ở dạng đơn vị sử dụng, trong hỗn hợp với các tá dược thông thường, cho động vật và cho con người để điều trị các rối loạn hoặc bệnh nêu trên.

Dạng đơn vị sử dụng thích hợp bao gồm các dạng dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nén, viên nang gel mềm hoặc cứng, bột, hạt và dung dịch hoặc huyền phù dùng qua đường miệng, các dạng để dùng dưới lưỡi, qua má, trong khí quản, trong mắt và trong mũi, các dạng để dùng để xông, tại chỗ, qua da, dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch, các dạng và vật cấy ghép để dùng trong trực tràng. Để dùng tại chỗ có thể sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng kem, gel, thuốc mỡ hoặc thuốc xức.

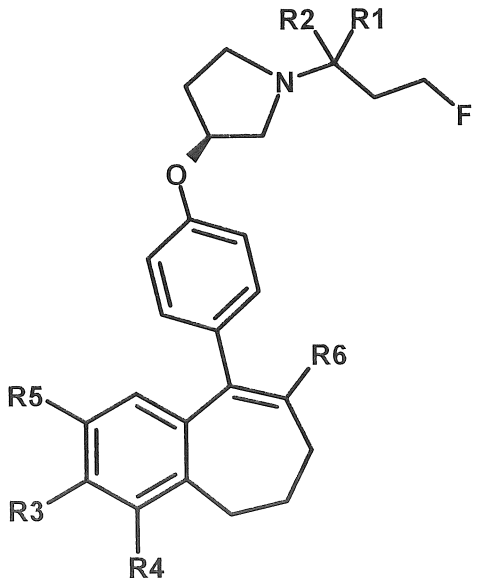
Ví dụ như, dạng đơn vị để dùng của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén có thể có chứa các thành phần sau đây:

Hợp chất theo sáng chế	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Natri croscarmeloza	6,0 mg
Tinh bột ngô	15,0 mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	2,25 mg
Magie stearat	3,0 mg

Có thể có các trường hợp cụ thể trong đó liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn là thích hợp; các liều lượng này không nằm ra ngoài phạm vi của sáng chế. Theo thực hành thông thường, liều lượng thích hợp cho mỗi bệnh nhân được xác định bởi bác sĩ tùy theo phương thức sử dụng và khối lượng và đáp ứng của bệnh nhân đó.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

- R1 và R2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử đơteri;

- R3 là nguyên tử hydro, nhóm -COOH, nhóm -OH hoặc nhóm $-OPO(OH)_2$;

- R4 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;

- R5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm -OH;

trong đó:

▪ ít nhất một trong số R3 hoặc R5 không phải là nguyên tử hydro;

▪ khi R3 là nhóm -COOH, nhóm -OH hoặc nhóm $-OPO(OH)_2$, thì R5 là nguyên tử hydro;

▪ khi R5 là nhóm -OH, thì R3 và R4 là nguyên tử hydro;

- R6 được chọn từ:

▪ nhóm phenyl hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh, các nhóm

phenyl và heteroaryl này không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo;

- nhóm xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có chứa từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, các nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này no hoặc no một phần và không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ:

nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm -COOR7 trong đó R7 là nhóm (C_1-C_6)-alkyl; hoặc nhóm oxo;

hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm (C_1-C_6)-alkyl không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; nguyên tử halogen; nhóm -OH; nhóm (C_1-C_6)-alkoxy không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; nhóm xyano; nhóm lưu huỳnh được thế bằng 5 nguyên tử flo hoặc nhóm (C_1-C_6)-alkyl được thế bằng hai hoặc hơn hai nguyên tử flo; nhóm sulfonyl-(C_1-C_6)-alkyl trong đó nhóm (C_1-C_6)-alkyl này không được thế hoặc được thế bằng hai hoặc hơn hai

nguyên tử flo; nhóm silan được thế bằng 3 nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amin không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm amit không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_6)-alkyl; nhóm heteroxycloalkyl no hoặc no một phần, có chứa từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon và có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, hoặc nhóm heteroaryl có chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và không được thế hoặc được thế bằng nhóm oxo;

hoặc muối dược dụng của chúng.

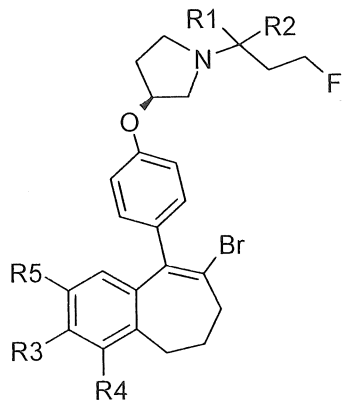
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, R6 được chọn từ nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ: nhóm metyl; nhóm etyl; nhóm isopropyl; nhóm tert-butyl; nhóm -CHF_2; nhóm -CF_3; nhóm -CF_2CH_3; nguyên tử clo; nguyên tử flo; nhóm -OH; nhóm -OCH_3; nhóm -OCH_2CH_3; nhóm -OCH_2CH_2F; nhóm -$OCHF_2$; nhóm -OCH_2CHF_2; nhóm -OCF_3; nhóm -OCH_2CF_3; nhóm xyano; nhóm -$SCHF_2$; nhóm -SCF_3; nhóm -SF_5; nhóm -SO_2CH_3; nhóm -SO_2CF_3; nhóm -$Si(CH_3)_3$; nhóm oxetan; nhóm piperidin; nhóm morpholin; nhóm pyrolidin hoặc nhóm triazolon;

hoặc muối dược dụng của chúng.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ R3 là nhóm -COOH hoặc nhóm -OH;

hoặc muối dược dụng của chúng.

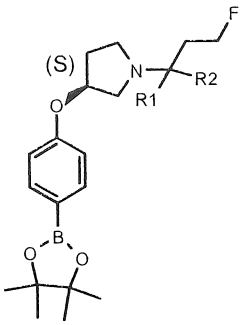
5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (D) dưới đây:



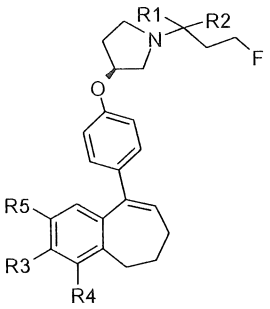
(D)

trong đó R1, R2, R3, R4 và R5 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, được trải qua phản ứng liên hợp Suzuki với chất phản ứng boron $R6B(OR')_2$, trong đó $-B(OR')_2$ là axit boronic hoặc pinacolat este và trong đó R6 như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

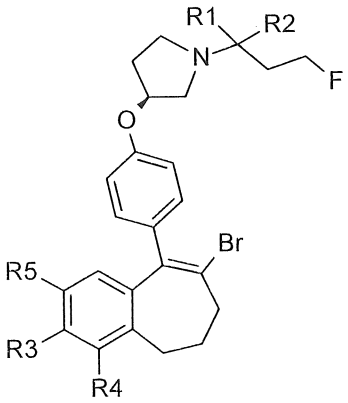
6. Hợp chất được chọn từ các công thức sau đây:



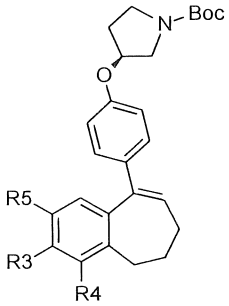
(1)



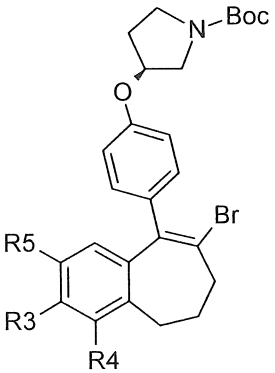
(C)



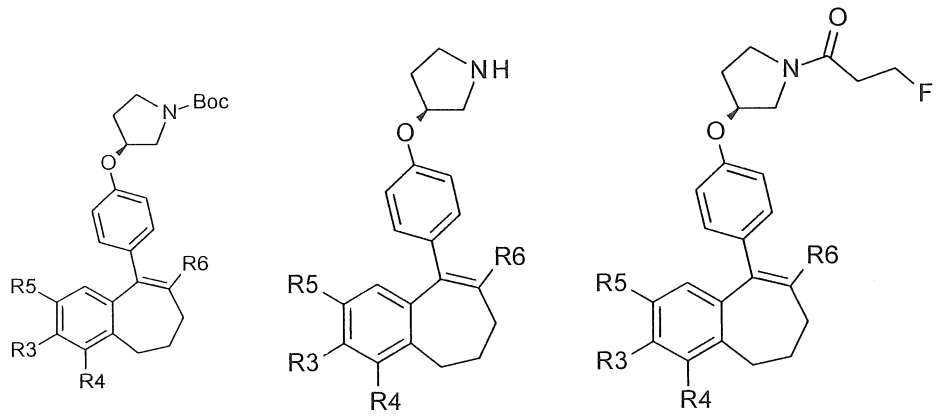
(D)



(E)



(F)



(G) (H) (J)

trong đó R1, R2, R3, R4, R5 và R6 như được xác định trong công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

7. Thuốc, khác biệt ở chỗ, nó chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của chúng.

8. Dược phẩm, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất là một tá dược dược dụng.

9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-(1H-indol-5-yl)-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-3-ol; hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là axit 6-(2,4-diclophenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-carboxylic; hoặc muối dược dụng của chúng.

11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là 5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol; hoặc muối dược dụng của chúng.

12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là 6-(6-etoxy-2-flo-3-pyridyl)-1-flo-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol; hoặc muối dược dụng của chúng.

13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là 6-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-ol; hoặc muối dược dụng của chúng.

14. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, được chọn là [5-[4-[(3S)-1-(3-flopropyl)pyrolidin-3-yl]oxyphenyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]anulen-2-yl] dihydro phosphat; hoặc muối dược dụng của chúng.