



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37199 (13) C2

(51) 7 A61K31/135, C07C217/20,  
217/46, 225/10, 225/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) АЛКИЛАМИНОКЕТОНИ

(21) 94075630

(22) 13.07.1994

(24) 15.05.2001

(31) 2107/93, 1320/94

(32) 14.07.1993, 28.04.1994

(33) CH, CH

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Йоганнес Ебі (CH), Філіп Гюеррі (CH), Сінез  
Жолідон (CH), Олів'є Моран (FR)

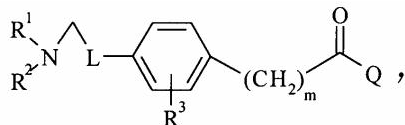
(73) Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(56) Патент US, 5106878.

Патент US, 5177067.

Патент US, 5137920.

(57) 1. Алкиламинокетон формулы I

где m, L, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют такие значения, ко-  
торые соответствуют следующим соединениям:

4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-3,4'-дибро-  
бензофенон,  
4-[[4-(аллилметиламино)2-бутенил]окси]-3,4'-диб-  
ромобензофенон,  
3-хлор-4'-йод-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]ок-  
си]бензофенон,  
4'-бром-3-хлор-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]ок-  
си]бензофенон,  
2,4-[[4-(диметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4-дибро-  
мобензофенон,  
4-[[4-(диметиламино)-2-бутенил]окси]-3-хлорбен-  
зофенон,  
4'-бром-3-хлор-4-[[6-(диметиламино)гексил]ок-  
си]бензофенон,  
3,4-дихлорфенил-4'-[(диметиламино)метил]-4-би-  
фенилкетон,  
4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенил-3,4-дих-  
лорфенилкетон,  
(RS)-4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенил-2,6-ди-  
метил-5-гептенилкетон,  
п-бромофенил-2-хлор-4'-[(диметиламино)метил]-4-  
бифенилкетон,  
4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилпропилкетон,  
[4-[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-фенил]-4-  
бромофенил)-метанон,  
[4-[4-(аллилметиламино)бутокси]-фенил]-4-бро-  
мофенил)-метанон,  
[4-[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-3-фторфе-  
нил]-4-бромофенил)-метанон,

[4-[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-2-фторфе-  
нил]-4-бромофенил)-метанон,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-4-трифторметилфенил)-метанон,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-  
3-фторфенил]-4-бромофенил)-метанон,  
(E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-5-метилгексан-1-он,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-4-йодофенил)-метанон,  
(E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-  
3-фторфенил]-5-метилгексан-1-он,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-3-фтор-  
бензоил]-бензонитрил,  
(E)-4-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-  
бензоил]-бензонитрил,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-  
3-фторфенил]-2,6-дифторфенил)-метанон,  
(E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-5-метилгекс-4-ен-1-он,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-  
2-фторфенил]-4-бромофенил)-метанон,  
(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-4-фторфенил)-метанон,  
(E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-3-  
фторфенил]-6-метилгепт-5-ен-2-он,  
(E)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-3-  
фторфенил]-1-(4-бромофенил)-этанон,  
(E)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енил]окси]-фе-  
нил]-1-(4-бромофенил)-этанон,  
(E)-4-бромофенил]-[4-[4-(этилметиламино)-бут-2-  
енил]окси]-фенил)-метанон,  
4'-[(аллилметиламино)-метил]-2-хлор-4-бифенил-  
п-бромофенилкетон,  
и их фармацевтически приемлемые соли присое-  
динения кислот.

2. Алкиламинокетон формулы I по п.1, обладающие  
снижающим содержание холестерина действием.

## Приоритет по пунктам:

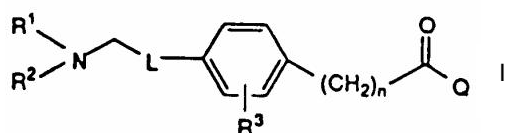
14.07.93 – по п.2 и по п.1 формулы, а именно: ал-  
киламинокетон формулы I, которые соответст-  
вуют следующим соединениям:

4-[[6-(аллилметиламино)-гексил]окси]-3,4'-дибром-  
бензофенон,  
4-[[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4'-диб-  
ромобензофенон,  
3-хлор-4'-йод-4-[[6-(аллилметиламино)-гексил]ок-  
си]бензофенон,  
4'-бром-3-хлор-4-[[6-(аллилметиламино)-гексил]ок-  
си]бензофенон,

2,4-[[4-диметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4'-дибромбензофенон,  
 4-[[4-диметиламино)-2-бутенил]окси]-3-хлорбензофенон,  
 4'-бром-3-хлор-4-[[6-(диметиламино)гексил]окси]-бензофенон,  
 3,4-дихлорфенил-4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилкетон,  
 4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенил-3,4-дихлорфенилкетон,  
 (RS)-4-(диметиламинометил)-4-бифенил-2,6-диметил-5-гептанилкетон,  
 п-бромфенил-2-хлор-4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилкетон,  
 4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилпропилкетон,  
 и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот;  
 28.04.94 – по п.2 и по п.1 формулы, а именно: алкаминокетоны формулы I, которые соответствуют следующим соединениям:  
 (E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгексан-1-он,  
 (E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-5-метилгексан-1-он,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторбензоил]-бензонитрил,  
 (E)-4-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-бензоил]-бензонитрил,  
 (E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгекс-4-ен-1-он,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]- (2,6-дифторфенил)-метанон,

(E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-2-фторфенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]- (4-фторфенил)-метанон,  
 (E)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-6-метилгепт-5-ен-2-он,  
 (E)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-1- (4-бромфенил)-этанон,  
 (E)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]- (4-бромфенил)-этанон,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]- (4-йодофенил)-метанон,  
 [4-[6-аллилметиламино)-гексилокси]-фенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[4-(аллилметиламино)-бутокси]-фенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-3-фторфенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-2-фторфенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]- (4-трифторметилфенил)-метанон,  
 (E)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]- (4-бромфенил)-метанон,  
 (E)-(4-бромфенил)-[4-[4-(этилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-метанон,  
 4'-[(аллилметиламино)метил]-2-хлор-4-бифенил-п-бромфенилкетон,  
 и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот.

Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы

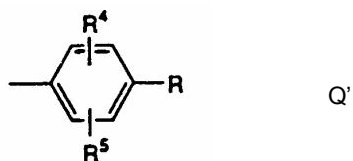


где один из  $R^1$  и  $R^2$  обозначает  $C_{1-7}$ -алкил, а другой обозначает  $C_{1-7}$ -алкил либо  $C_{2-6}$ -алкенил-метил,

L обозначает при определенных условиях связанный через O-атом с фенильной группой  $C_{1-11}$ -алкилен либо  $C_{2-11}$ -алкенилен, или L обозначает 1,4-фенилен,

n обозначает 0 либо, если L содержит O-атом, n обозначает 0 или 1,

Q обозначает  $C_{1-7}$ -алкил,  $C_{2-10}$ -алкенил либо группу формулы Q':



R представляет собой H, галоген,  $CF_3$ , CN либо  $NO_2$ ,

$R^3$  и  $R^4$  представляют собой H,  $C_{1-4}$ -алкил либо галоген и

$R^5$  представляет собой H либо, если R обозначает H, H или галоген, и применимые в фармацевтике аддитивные соли кислот при получении лекарственных препаратов, снижающих содержание холестерина в крови.

Изобретение относится далее к следующим новым соединениям, соответствующим формуле I:

4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-3-хлорбензофенон,

4-[ [6-(аллилметиламино)гексил]окси] -3,4'-дибромбензофенон,

4-[[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси] -3,4'-дибромбензофенон,

3-хлор-4'-йод-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси] бензофенон,

4'-бром-3-хлор-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси] бензофенон,

2,4-[[4-диметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4'-дибромбензофенон,

4-[[4-(диметиламино)-2-бутенил]окси]-3-хлорбензофенон,

4'-бром-3-хлор-4-[[6-(диметиламино)гексил]окси]бензофенон,

3,4-дихлорфенил-4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилкетон,

4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенил-3,4-дихлорфенилкетон,

(RS)-4'-(диметиламинометил)-4-бифенил-2,6-диметил-5-гептенилкетон,

р-бромфенил-2-хлор-4'-[(диметиламино) метил]-4-бифенилилкетон,  
 4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилил-пропилкетон,  
 [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-фенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[4-(аллилметиламино)-бутоксид]-фенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-трифторметилфенил)-метанон,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгексан-1-он,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-йодфенил)-метанон,  
 (Е)-1-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-5-метилгексан-1-он,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторбензоил]-бензонитрил,  
 (Е)-4-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-бензоил]-бензонитрил,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(2,6-дифторфенил)-метанон,  
 (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгекс-4-ен-1-он,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон,  
 (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-фторфенил)-метанон,  
 (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-6-метилгепт-5-ен-2-он,  
 (Е)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-1-(4-бромфенил)-этанон,  
 (Е)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-1-(4-бромфенил)-этанон,  
 (Е)-(4-бромфенил)-[4-[4-(этилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-метанон,  
 4'-[(аллилметиламино)метил]-2-хлор-4-бифенилил-р-бромфенилкетон,  
 4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенил-4-метил-3-пентенилкетон.

Названия "алкил" и "алкилен" обозначают неразветвленные либо разветвленные, насыщенные углеводородные радикалы с одной или двумя свободными валентностями, как метил, этил, пропил, изобутил и трет.-бутил, соответственно метилен, пентаметилен и гексаметилен. Названия "алкенил" и "алкенилен" обозначают неразветвленные либо разветвленные, содержащие двойную связь углеводородные радикалы с одной или двумя свободными валентностями, как винил и пропенил, соответственно пропенилен.

В качестве применимых в фармацевтике аддитивных солей кислот рассматриваются соли соединений I неорганических и органических кислот, как HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, лимонная кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, метансульфокислота и р-толуолсульфокислота.

Предпочтительными соединениями формулы I являются те из них, в которых n равно 0, а R<sup>5</sup> обозначает H.

К предпочтительным соединениям формулы I относятся далее такие, где

а) R<sup>1</sup> обозначает метил, а R<sup>2</sup> обозначает метил, этил, пропил либо аллил и/или

б) L представляет собой группу -CH=CHCH<sub>2</sub>O-, прежде всего в транс-форме, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>O- либо 1,4-фенилен. и/или

в) R<sup>3</sup> обозначает H, Br, Cl, F либо CH<sub>3</sub> и/или

г) Q обозначает пропил, пентил, изогексил, 4-метил-3-пентенил либо 2,6-диметил-5-гептенил или

д) Q представляет собой группу Q', в которой R обозначает H, Br, Cl, F, J, CF<sub>3</sub>, CN либо NO<sub>2</sub> и/или R<sup>4</sup> обозначает H, Br, Cl, F либо CH<sub>3</sub> и/или R<sup>5</sup> обозначает H либо F.

Особенно предпочтительны соединения формулы I, где

а) L представляет собой C<sub>5-11</sub>-алкилен либо C<sub>5-11</sub>-алкиленокси, прежде всего -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- либо -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>O-; C<sub>3-11</sub>-алкениленокси, прежде всего -CH=CHCH<sub>2</sub>O-, либо 1,4-фенилен и/или

б) R<sup>3</sup> обозначает H либо галоген и/или

в) Q представляет собой C<sub>2-10</sub>-алкенил, прежде всего 4-метил-3-пентенил; либо группу Q', в которой R обозначает CN, NO<sub>2</sub> либо галоген, прежде всего Br, Cl либо F, а R<sup>4</sup> обозначает H либо Cl,

в частности те соединения формулы I, где

а) R<sup>1</sup> обозначает метил, а R<sup>2</sup> обозначает метил либо аллил и/или

б) L представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>O-, -CH=CHCH<sub>2</sub>O- либо 1,4-фенилен и/или

в) R<sup>3</sup> обозначает H либо F и/или

г) Q представляет собой 4-метил-3-пентенил либо группу Q', в которой R обозначает Br, Cl, CN либо NO<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> обозначает H либо Cl, а R<sup>5</sup> обозначает H.

Примерами предпочтительных соединений являются транс-4-[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси-4'-бромбензофенон, транс-4-[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси-4'-нитробензофенон, р-[4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенилилкарбонил]бензонитрил, 2-хлор-4-нитрофенил-4'-[(диметиламино)метил]-4-бифенилилкетон, транс-4-[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси-2',4'-дихлорбензофенон, [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-фенил]-(4-бромфенил)-метанон, [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгекс-4-ен-1-он, (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон.

Соединения формулы I и их соли могут быть получены так, как это описывается в патентах США № 5106878, 5137920 и 5177067. Те соединения, которые в этих патентах не указаны особо, являются предметом настоящего изобретения.

Получение таких новых соединений описано в нижеследующих примерах.

Соединения I и их соли обладают эффективным действием по снижению содержания холестерина в крови и поэтому могут применяться для борьбы, соответственно профилактики гиперхолестеринемии и атеросклероза, обуславливающих большую часть сердечно-сосудистых заболеваний.

Для доказательства эффективности соединений I и их солей по снижению содержания холестерина в крови был осуществлен модифицированный D.L.Brassaemle и Attie A.D. (Biotechniques 6, 1988, 418-419) эксперимент, проведенный M.Krieger (Anal. Biochem. 135, 1983, 383-391). В этом эксперименте используется способность ингибиторов синтеза холестерина защищать клетки СНО-K1 (клетки яичников китайского хомяка) от цитотоксических эффектов в полиеновых антибиотиках группы амфотерицина В. Ингибирование синтеза холестерина проявляется через защиту живых клеток, и эта защита, в свою очередь, выражается числом сохранившихся живых клеток по сравнению с необработанными клетками. Значения  $EC_{50}$  в нМ/л в приведенной ниже таблице А соответствуют концентрации, при которой выживают 50% клеток.

В описанном выше эксперименте для 2,4-дифторфенил-4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенилилкетон-гидрохлорида выявленное значение  $EC_{50}$  составляло 4,00 нМ/л.

Для дальнейшего подтверждения эффективности соединений формулы I и их солей по снижению содержания холестерина работали аналогично эксперименту, описанному в Journ. Biol. Chem. 256 (1981) 11923-11931.

При этом ингибирование синтеза холестерина в гепатомных клетках человека (Нер G2) определяли на основе параллельно индуцированной регуляции LDL-рецептора (LDL = липопротеид низкой плотности). Клетки высевали на микротитрационные планшеты и обрабатывали ингибитором синтеза холестерина. Концентрацию LDL-рецептора определяли по ELISA-методике (ферментный иммуносорбентный тест), причем C7-LDL-антитело применяли в качестве первичного антитела. Значения  $EC_{50}$  в нМ/л, представленные в нижеследующей таблице В, соответствуют концентрации ингибитора синтеза холестерина, при которой активность рецептора по сравнению с контролем (т.е. необработанными клетками) повышается на 50%.

Положения 2, соответственно 3 заместителя  $R^3$  в приведенных выше таблицах А и В соответствуют орто-, соответственно метаположению по отношению к содержащейся в формуле I группе  $-(CH_2)_nC(O)Q$ .

Токсичность этих соединений незначительна, однако соединение № 20, например, имеет  $LD_{50}$  1250-2500 мг/кг при введении внутрь мышам.

Соединения формулы I и их соли могут применяться в качестве биологически активных веществ в фармацевтических препаратах. Эти фармацевтические препараты вводятся оральным путем, например, в виде таблеток, лаковых таблеток, драже, твердо- и мягкожелатиновых капсул,

растворов, эмульсий или суспензий. Для изготовления таких препаратов биологически активное вещество можно смешивать с инертными в фармакологическом отношении, неорганическими либо органическими носителями. В качестве носителей для таблеток, лаковых таблеток, драже и твердожелатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал, тальк, стеариновую кислоту или ее соли. Для мягкожелатиновых капсул в качестве носителей пригодны, например, растительные масла, воск или жиры; однако в зависимости от специфических свойств биологически активного вещества для мягкожелатиновых капсул вообще не требуется никаких носителей. Для приготовления растворов и спиртов в качестве носителей пригодны, например, вода, сахароза, инвертный сахар и глюкоза. Фармацевтические препараты могут, кроме того, содержать еще и консерванты, агенты растворения, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, сладкие вещества, красители, ароматические вещества, соли для изменения осмотического давления, буферы, оболочки или антиокислители. Они могут содержать также и другие, ценные в терапевтическом отношении вещества.

Как уже упоминалось выше, снижающие содержание холестерина лекарственные средства, содержащие одно из соединений формулы I или применимую в фармацевтике соль такого соединения, также являются предметом настоящего изобретения, предметом изобретения является далее способ получения таких лекарственных средств, отличающийся тем, что одно или несколько из вышеназванных биологически активных веществ и при определенных условиях одно или несколько других ценных в терапевтическом отношении веществ используют для изготовления галеновых препаратов. Как уже упоминалось выше, эти биологически активные вещества могут применяться для борьбы или предупреждения таких заболеваний, как гиперхолестеринемия и атеросклероз. Их дозировка может варьироваться в широких пределах и при этом, естественно, в каждом отдельном случае должны учитываться индивидуальные особенности пациентов. В принципе при оральном введении суточная доза должна составлять от приблизительно 2 мг до приблизительно 2 г, предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг. При этом суточную дозу можно разделить на один, два либо три приема, например, во время приема, соответственно приемов пищи.

В нижеследующих примерах описывается получение неизвестных до настоящего времени соединений формулы I.

#### Пример 1.

В раствор из 34,5 г 1,6-дибромгексана, 9,9 г 3-хлор-4-гидроксибензофенона и 1,6 г бромид тетрабутиламмония в 100 мл хлористого метилена добавляют 100 мл 10%-ного водного натрового щелока. Гетерогенную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. После хроматографии остатка на силикагеле с помощью гексана/этилового эфира уксусной кислоты 7:3 получают 4-[(6-бромгексил)окси]-3-хлорбензофенон, Тпл 58° С.

Раствор из 3,0 г полученного бензофенона в 30 мл этанола нагревают с 16 мл 33%-ного раствора N-аллилметиламина в этаноле в течение 1,5 ч в трубке под давлением до 90° С. После охлаждения смесь сливают на воду и трижды экстрагируют уксусным эфиром. Высушенные над сульфатом натрия органические фазы выпаривают и остаток хроматографируют с помощью гексана/уксусного эфира (7:3) на окиси алюминия до нейтральной реакции. В результате получают 4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-3-хлорбензофенон, Тпл гидрохлорида 133° С.

#### Пример 2.

Аналогично примеру 1 получают

а) из 3,4'-дибром-4-гидроксibenзофенона, через 4-[[6-(бромгексил)окси]-3,4'-дибромбензофенон, Тпл 97°С, 4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси]-3,4'-дибромбензофенон, Тпл гидрохлорида 126-127°С,

б) из 3,4'-дибром-4-гидроксibenзофенона и транс-1,4-дибромбутена, через 4-[(4-бром-2-бутенил)окси]-3,4'-дибромбензофенон, 4-[[4-(аллилметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4'-дибромбензофенон, Тпл гидрохлорида 115-116° С.

в) из 3-хлор-4'-йод-4-гидроксibenзофенона и 1,6-дибромгексана, через 3-хлор-4'-йод-4-[[6-(бромгексил)окси] бензофенон, 3-хлор-4'-йод-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси] бензофенон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 511 (M<sup>+</sup>, 2,4%), 484 (2%), 482 (4%), 231 (2,5%), 154 (3,3%), 84 (100%),

г) через 4'-бром-3-хлор-4-[[6-(бромгексил)окси] бензофенон (пример 3в), 4'-бром-3-хлор-4-[[6-(аллилметиламино)гексил]окси] бензофенон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 465 (M<sup>+</sup>, 2%), 463 (1,5%), 436 (4%), 434 (3%), 155 (3%), 134 (4%), 84 (100%).

#### Пример 3.

Аналогично примеру 1 получают

а) через 4-[(4-бром-2-бутенил)окси]-3,4'-дибромбензофенон (пример 2б) с диметиламином вместо N-аллилметиламина, 2,4-[[4-(диметиламино)-2-бутенил]окси]-3,4'-дибромбензофенон, который переводят в гидрохлорид, Тпл 166-167°С,

б) из 3-хлор-4-гидроксibenзофенона и 1,4-дибромбутена, через 4-[(4-бром-2-бутенил)окси]-3-хлорбензофенон, Тпл 96-97°С, 4-[[4-(диметиламино)-2-бутенил]окси]-3-хлорбензофенон, который переводят в гидрохлорид, Тпл 195° С,

в) из 4'-бром-3-хлор-4-гидроксibenзофенона и 1,6-дибромгексана, через 4'-бром-3-хлор-4-[[6-(бромгексил)окси] бензофенон, 4'-бром-3-хлор-4-[[6-(диметиламино)гексил]окси] бензофенон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 402 (M<sup>+</sup> Cl, 0,2%), 185 (1,3%), 183 (1,6%), 155 (2%), 128 (4%), 58 (100%).

#### Пример 4.

а) 35 мл нитробензола охлаждают в ледяной ванне, после чего последовательно обрабатывают 5,2 г хлористого алюминия и 5,0 г 4-метилбифенила. Смесь доводят до комнатной температуры и затем обрабатывают 7,7 г 3,4-дихлорбензоилхлорида. Смесь перемешивают при комнатной температуре, сливают на воду и экстрагируют с помощью хлористого метилена. Экстракт вымывают 2Н соляной кислотой и водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток

хроматографируют на силикагеле с помощью толуола/уксусного эфира 9:1. В результате получают 3,4-дихлорфенил-4'-метил-4-бифенилилкетон.

б) Смесь из 5,0 г 3,4-дихлорфенил-4'-метил-4-бифенилилкетона, 2,7 г N-бромсукцинимид и 20 мг азаизобутиронитрила в 70 мл четыреххлористого углерода нагревают с обратным холодильником до кипения. Выпавший осадок отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из толуола/циклогексана. В результате получают 3,4-дихлорфенил-4'-бромметил-4-бифенилилкетон.

в) 1,0 г 3,4-дихлорфенил-4'-бромметил-4-бифенилилкетона и 20 мл 33%-ного раствора диметиламина в этаноле нагревают в течение 4 ч до кипения, после чего смесь выпаривают. Остаток растворяют в простом эфире и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выпавший осадок гидрохлорид отфильтровывают и сушат. В результате получают 3,4-дихлорфенил-4'-[[диметиламино] метил] - 4-бифенилилкетон-гидрохлорид, Тпл 223° С.

#### Пример 5

1,0 г 3,4-дихлорфенил-4'-бромметил-4-бифенилилкетона, 1,5 мл N-аллилметиламина и 0,84 г карбоната калия в 25 мл этанола нагревают в течение 4 ч с обратным холодильником до кипения. Смесь выпаривают и остаток экстрагируют с помощью простого эфира. Экстракты сушат над сульфатом магния и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Выпавший осадок гидрохлорид отфильтровывают и сушат. В результате получают 4'-[[аллилметиламино] метил] - 4-бифенилил-3,4-дихлорфенилкетон - гидрохлорид, Тпл 160° С.

#### Пример 6.

Раствор из реагента Гриньяра, полученного из 344 мг магния и 2,27 г 1,4-дибромбензола в 15 мл ТГФ, по каплям добавляют в суспензию из 2 г 4-бром-N,N-диметилбензиламина и 158 мг тетракистрифенилфосфинпалладия в 10 мл ТГФ. При этом добавку производят при комнатной температуре и в атмосфере аргона. После окончания добавки смесь еще в течение 5 ч нагревают до кипения и затем выпаривают при пониженном давлении. После этого обрабатывают простым эфиром и насыщенным раствором хлористого аммония и водную фазу отделяют. Эту последнюю экстрагируют с помощью простого эфира. Органические экстракты вымывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле при одновременном элюировании с помощью хлористого метилена/метанола 9:1. В результате получают 4'-бром-N,N-диметилбифенилметанамин, Тпл 60-62° С.

б) Раствор из реагента Гриньяра, полученного из 0,94 г 4'-бром-N,N-диметилбифенилметанамина и 146 мг магния в 5 мл ТГФ, по каплям добавляют в раствор из 1,07 г пиронеллала в 10 мл ТГФ. При этом добавку производят при комнатной температуре и в атмосфере аргона. Затем смесь в течение 6 ч перемешивают при комнатной температуре, после чего гидролизуют 50 мл насыщенного раствора хлористого аммония. Затем экстрагируют с помощью простого эфира. Экстракты сушат над сульфатом магния и выпаривают их. После хроматографии на

силикагеле с помощью хлористого метилена/метанола 9:1 в качестве элюента получают (RS)-4'-[(диметиламинометил)-4-бифенилил]- $\alpha$ -(2,6-диметил-5-гептенил)-метанол, МС m/e:  $M^+$  365 (21%), 321 (19%), 280 (36%), 58 (100%).

в) Раствор из 406 мг ДМСО в 2 мл хлористого метилена добавляют в раствор из 327 мг хлористого оксалила в 10 мл хлористого метилена при  $-70^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 2 мин, после чего добавляют раствор из 810 мг продукта из б) в 5 мл хлористого метилена. Перемешивание продолжают еще в течение 15 мин и затем реакционную смесь обрабатывают при  $-70^\circ\text{C}$  1,18 г триэтиламина. После этого реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и затем обрабатывают водным раствором карбоната натрия. Водную фазу экстрагируют с помощью хлористого метилена. Органические фазы соединяют, вымывают насыщенным раствором хлористого натрия и сушат над сульфатом магния. В полученный после фильтрации и выпаривания продукт добавляют горячий раствор из 263 мг фумаровой кислоты в 5 мл этанола. Выпавший в осадок фумарат перекристаллизовывают из этанола. В результате получают (RS)-4'-[(диметиламинометил)-4-бифенил-2,6-диметил-5-гептенил]-кетонфумарат, Тпл  $116-123^\circ\text{C}$ .

#### Пример 7.

а) Аналогично тому, как это описано в примере 6а), из 4-бромтолуола и 3-хлорбромбензола получают 3-хлор-4'-метилбифенил, Тпл  $110-115^\circ\text{C}/20\text{Па}$ .

б) Смесь из 4,76 г 3-хлор-4'-метилбифенила, 2,94 г гексаметилентетрамина и 30 мл трифторуксусной кислоты в течение 5 дней нагревают с обратным холодильником до кипения. Затем реакционную смесь концентрируют и обрабатывают ледяной водой, после чего перемешивают в течение 15 мин, преобразуют с помощью карбоната натрия в основание и экстрагируют простым эфиром. После выпаривания эфирных экстрактов и хроматографии остатка на силикагеле с помощью хлористого метилена/метанола 9:1 в качестве элюента получают 2-хлор-4-(4'-метилфенил)бензальдегид, Ткип  $210-215^\circ\text{C}/25\text{Па}$ .

в) Аналогично примерам 6б) и 6в) из 2-хлор-4-(4'-метилфенил)бензальдегида и 1,4-дибромбензола получают р-бромфенил-2-хлор-4'-метил-4-бифенилкетон в виде бесцветного масла, МС m/e: 386 ( $M^+$ , 46%), 306 (9%), 229 (100%).

г) Аналогично примеру 4б) из р-бромфенил-2-хлор-4'-метил-4-бифенилкетона получают 4' - бромметил-2-хлор-р-бромфенил-4-бифенилкетон.

д) Аналогично примеру 4в) путем обработки 4'-бромметил-2-хлор-р-бромметил-4-бифенилкетона диметиламином, а затем хлористым водородом получают р-бромфенил-2-хлор-4'-[(диметиламино) метил] -4-бифенилкетон-гидрохлорид, Тпл  $189-191^\circ\text{C}$ .

#### Пример 8.

Раствор реагента Гриньяра, полученного из 228 мг магния и 1,42 г п-пропиламида в 10 мл ТГФ, добавляют по каплям в раствор из 1,16 г 4'-[(диметиламино)метил]-N-метокси-N-метил-4-бифенилкарбоксиамида в 10 мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. После окончания добавки смесь продолжают перемешивать еще в течение 5 ч при

комнатной температуре и затем выпаривают при пониженном давлении. После этого обрабатывают хлористым метиленом и насыщенным раствором хлористого аммония и отделяют водную фазу. Эту последнюю экстрагируют с помощью хлористого метилена. Органические экстракты вымывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток очищают посредством хроматографии на силикагеле при одновременном элюировании с помощью хлористого метилена/метанола 95:5. После обменной реакции с фумаровой кислотой в этаноле получают 4'-[(диметиламино) метил] -4-бифенилпропилкетонфумарат, Тпл от  $155-156^\circ\text{C}$ .

#### Пример 9.

Исходные материалы

А) Смесь из 41 г 4-гидроксibenзойной кислоты и 400 мл гексаметилдисилазана нагревают в течение 2 ч с обратным холодильником, затем охлаждают, концентрируют и растворяют в 400 мл хлористого метилена. После добавки 3 капель ДМФ добавляют 28 мл хлористого оксалила. Смесь перемешивают, затем концентрируют и сушат. Полученный хлорид кислоты суспендируют с 31 г N,O-диметилгидроксиламин-гидрохлорида в 520 мл хлористого метилена и при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч обрабатывают 73 мл N-метилморфолина. В течение ночи нагревают, растворяют в уксусном эфире и вымывают водой, 10%-ным водным раствором  $\text{KHSO}_4$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушат, отфильтровывают и выпаривают. В результате получают 76 г N-метокси-N-метилтриметилсиланилоксибензамида, МС: m/e 238 ( $M^+-\text{CH}_3$ ).

Б) Аналогично тому, как это описано выше в разделе А), получают

Ба) из 4-гидроксибензилуксусной кислоты N-метокси-N-метил-2-(4-триметилсиланилоксибензил)-ацетамид, МС: m/e 267 ( $M^+$ ), 252 ( $M^+-\text{CH}_3$ ).

Бб) из 3-фтор-4-гидроксибензилуксусной кислоты N-метокси-N-метил-2-(3-фтор-4-триметилсиланилоксибензил)-ацетамид, МС: m/e 285 ( $M^+$ ).

В) К реагенту Гриньяра, полученному из 1 г магния и 5,7 г 1-бром-4-метил-3-пентена, по каплям добавляют при  $0^\circ\text{C}$  раствор из 6,3 г N-метокси-N-метилтриметилсиланилоксибензамида. Реакцию продолжают в течение ночи при комнатной температуре и при перемешивании. Затем обрабатывают 10%-ным водным раствором  $\text{KHSO}_4$ , после чего экстрагируют с помощью уксусного эфира. Органическую фазу вымывают 10%-ным водным раствором  $\text{NaCl}$  до нейтральной реакции, затем сушат и концентрируют. Силильную группу отщепляют в 10%-ном водном ТГФ с помощью 1Н соляной кислоты. Затем растворяют в хлористом метилене, сушат и концентрируют. После хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью хлористого метилена/0,5% метанола получают 2,1 г 1-(4-гидроксибензил)-5-метил-гекс-4-ен-1-она. МС: m/e 204 ( $M^+$ ).

Г) Аналогично тому, как это описано в разделе В), из N-метокси-N-метил-2-(3-фтор-4-триметилсиланилоксибензил)-ацетамида (раздел Бб)) получают 1-(3-фтор-4-гидроксибензил)-6-метил-гепт-5-ен-2-он, МС: m/e 236 ( $M^+$ ).

Д) Раствор из 45 мл п-бутиллития (1,6М в гексане) по каплям добавляют в охлажденную до

-78°C суспензию из 18,2 г 1,4-дибромбензола в 140 мл ТГФ. Затем при -78°C добавляют по каплям 10 г N-метокси-N-метил-2-(3-фтор-4-триметилсиланилоксифенил)-ацетамида (раздел Бб)) в 35 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при -78°C, затем оставляют реагировать в течение 1 ч при комнатной температуре и при перемешивании. После разбавления уксусным эфиром вымывают 10%-ным водным раствором  $\text{KHSO}_4$ , насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и 10%-ным водным раствором  $\text{NaCl}$ . После экстракции с помощью уксусного эфира органические фазы сушат и концентрируют. Затем с помощью 105 мл ТГФ, 11 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 5 капель 1N  $\text{HCl}$  отщепляют силильную группу. После концентрирования, растворения в хлористом метиле, сушки и хроматографии на силикагельной колонке с помощью хлористого метилена/0,5% метанола в качестве элюента получают 9,2 г 1-(4-бромфенил)-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-этанона. МС: m/e 308 ( $\text{M}^+$ , 1 Br).

Е) Аналогично тому, как это описано в разделе Д), из N-метокси-N-метил-2-(4-триметилсиланилоксифенил)-ацетамида (раздел Ба)) получают 1-(4-бромфенил)-2-(4-гидроксифенил)-этанон, МС: m/e 290 ( $\text{M}^+$ , 1 Br).

Ж) 14 мл нитробензола охлаждают в ледяной ванне и затем последовательно смешивают с 3,8 г  $\text{AlCl}_3$  и 3,7 г хлорида 5-метилгексановой кислоты в 5 мл нитробензола. Смесь перемешивают в течение ночи, после чего сливают на ледяную воду и экстрагируют с помощью хлористого метилена. Экстракты вымывают водой и 10%-ным водным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушат и концентрируют и после этого кристаллизуют с помощью пентана. В результате получают 5,3 г 1-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метилгексан-1-она, МС: m/e 238 ( $\text{M}^+$ ).

З) Аналогично тому, как это описано в разделе Ж), получают:

За) из 4-бром-бензоилхлорида и 2-фторанизола (4-бромфенил)-(3-фтор-4-метоксифенил)-метанон, Тпл 142-143°C,

Зб) из 4-циано-бензоилхлорида и 2-фторанизола 4-(3-фтор-4-метоксибензоил)-бензонитрил, Тпл 132,5-133°C,

Зв) из 4-бром-бензоилхлорида и 3-фторанизола (4-бромфенил)-(2-фтор-4-метоксифенил)-метанон, МС: m/e 308 ( $\text{M}^+$ , 1 Br),

Зг) из 2,6-дифторбензоилхлорида и 2-фторанизола (2,6-дифторфенил)-(3-фтор-4-метоксифенил)-метанон, Тпл 79-83°C.

И) Раствор из 3,9 г (2,6-дифторфенил)-(3-фтор-4-метоксифенил)-метанола (раздел Зг) в 30 мл уксусной кислоты перемешивают с 20 мл водного 62%-ного раствора  $\text{HBr}$  при 125°C, затем выпаривают, после чего продолжают выпаривание с помощью толуола и растворяют в уксусном эфире. Органическую фазу вымывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и 10%-ным раствором  $\text{NaCl}$ , после чего сушат. В результате получают 3,6 г (2,6-дифторфенил)-(3-фтор-4-гидроксифенил)-метанола, МС: m/e 252 ( $\text{M}^+$ ).

К) Аналогичным путем получают:

Ка) из (4-бромфенил)-(3-фтор-4-метоксифенил)-метанола (раздел За)) (4-бромфенил)-(3-фтор-4-гидроксифенил)-метанон, Тпл 183-184°C,

Кб) из (4-бромфенил)-(2-фтор-4-метоксифенил)-метанола (раздел Зв) (4-бромфенил)-(2-фтор-4-гидроксифенил)-метанон, МС: m/e 294 ( $\text{M}^+$ , 1 Br),

Кв) из анизола и хлорида 5-метилгексановой кислоты через 1-(4-метоксифенил)-5-метилгексан-1-он непосредственно 1-(4-гидроксифенил)-5-метилгексан-1-он, МС: m/e 206 ( $\text{M}^+$ ).

Л) Раствор из 50 г 4-(3-фтор-4-метоксибензоил)-бензонитрила в 550 мл хлористого метилена обрабатывают при 5°C 70 мл  $\text{VBr}_3$  и перемешивают при комнатной температуре. При охлаждении льдом добавляют по каплям 1 л 1M  $\text{NaOH}$ . Затем экстрагируют с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и хлористого метилена. Органическую фазу вымывают водой и сушат. После перекристаллизации из простого эфира получают 34 г 4-(3-фтор-4-гидроксибензоил)-бензонитрила, Тпл 168,5-169,5°C.

### Продукты

Аналогично примеру 1 получают:

а) из 4'-бром-4-гидроксибензофенона и 1,6-дибромгексана, через 4'-бром-4-[(6-бромгексил)окси]бензофенон и путем реакции с N-аллилметиламином [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-фенил]-(4-бромфенил)-метанон гидробромид, Тпл 117-119°C,

б) из 4'-бром-4-гидроксибензофенона и 1,4-дибромбутана, через 4'-бром-4-[(6-бромбутил)окси]бензофенон и путем реакции с N-аллилметиламином [4-[4-(аллилметиламино)-бутокси]-фенил]-(4-бромфенил)-метанон гидробромид, Тпл 149-151°C,

в) из (4-бромфенил)-(3-фтор-4-гидроксифенил)-метанола (раздел Ка) и 1,6-дибромгексана, через [4-(6-бромгексил)-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 447 ( $\text{M}^+$ , 1 Br),

г) из (4-бромфенил)-(2-фтор-4-гидроксифенил)-метанола (раздел Кб) и 1,6-дибромгексана, через [4-(6-бромгексил)-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином [4-[6-(аллилметиламино)-гексилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, который переводят в гидрохлорид, Тпл 106-109°C,

д) из 4'-трифторметил-4-гидроксибензофенона и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-фенил]-(4-трифторметилфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-трифторметилфенил)-метанон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 390 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ),

е) из (4-бромфенил)-(3-фтор-4-гидроксифенил)-метанола (раздел Ка) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-(4-бромбут-2-енилокси)-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон, который переводят в гидрохлорид, МС: m/e 418 ( $\text{M} + \text{H}^+$ , 1 Br),

ж) из 1-(4-гидроксифенил)-5-метилгексан-1-она (раздел Кв) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-1-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгексан-1-он и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-

фенил]-5-метилгексан-1-он, который переводят в гидрохлорид, Тпл 105-106° С,

з) из (4-гидроксифенил)-(4-йодфенил)-метанона и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-фенил]-(4-йодфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-йодфенил)-метанон, который переводят в гидрохлорид, Тпл 152-153° С,

и) из 1-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метилгексан-1-она (раздел Ж), через 1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-5-метилгексан-1-он и (Е)-1-[4-бромбут-2-енилокси]-3-фторфенил]-5-метилгексан-1-он и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-1-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-5-метилгексан-1-он, который выделяют в виде гидробромида, Тпл 106-107° С,

к) из 4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-бензонитрила (раздел Л) с помощью (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-4-[4-(4-бромбут-2-енилокси)-3-фторбензоил]-бензонитрил и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторбензоил]-бензонитрил, МС: m/e 364 (M<sup>+</sup>),

л) из 4-(4-гидроксифенил)-бензонитрила с помощью (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-4-[4-(4-бромбут-2-енилокси)-бензоил]-бензонитрил и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-бензоил]-бензонитрил, МС: m/e 346 (M<sup>+</sup>),

м) из (2,6-дифторфенил)-(3-фтор-4-гидроксифенил)-метанона (раздел И) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(2,6-дифторфенил)-метанона и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(2,6-дифторфенил)-метанон, который выделяют в виде гидробромида, Тпл 1,2° С,

н) из 1-(4-гидроксифенил)-5-метилгекс-4-ен-1-она (раздел В) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-1-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгекс-4-ен-1-он и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-5-метилгекс-4-ен-1-он, который выделяют в виде фумарата, МС: m/e 327 (M<sup>+</sup>),

о) из (4-бромфенил)-(2-фтор-4-гидроксифенил)-метанона (раздел Кб) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-2-фторфенил]-(4-бромфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-2-фторфенил]-4-бромфенил)-метанон, который выделяют в виде гидрохлорида, Тпл 88-92° С,

п) из 4-фтор-4'-гидроксифенона и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-фенил]-(4-фторфенил)-метанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-(4-фторфенил)-метанон, который выделяют в виде гидрохлорида, МС: m/e 338 (M-H<sup>+</sup>),

р) из 1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-метилгепт-5-ен-2-она (раздел Г) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-1-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-3-фторфенил]-6-метилгепт-5-ен-2-он и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-1-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-6-метилгепт-5-ен-2-он, который выделяют в виде фумарата, МС: m/e 359 (M<sup>+</sup>),

с) из 1-(4-бромфенил)-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-этанона (раздел Д) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-2-[4-[4-бромбут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-этанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-3-фторфенил]-(4-бромфенил)-этанон, который выделяют в виде гидрохлорида, Тпл 114-116° С,

т) из 1-(4-бромфенил)-2-(4-гидроксифенил)-этанона (раздел Еа) и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-2-[4-(4-бромбут-2-енилокси)-фенил]-1-(4-бромфенил)-этанон и путем реакции с N-аллилметиламином (Е)-2-[4-[4-(аллилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]-1-(4-бромфенил)-этанон, который выделяют в виде гидрохлорида, Тпл 150-153° С,

у) из 4'-бром-4-гидроксифенона и (Е)-1,4-дибромбутена, через (Е)-[4-(4-бромбут-2-енилокси)-фенил]-(4-бромфенил)-метанон и путем реакции с N-этилметиламином (Е)-[4-(4-бромфенил)-[4-[4-(этилметиламино)-бут-2-енилокси]-фенил]метанонгидробромид, Тпл 171,5° С (распад).

#### Пример 10.

Аналогично примеру 4в) путем обработки 4'-бромметил-2-хлор-р-бромфенил-4-бифенилкетона N-аллилметиламином получают 4' [(аллилметиламино)метил]-2-хлор-4-бифенил-р-бромфенилкетон, МС: m/e 453 (M<sup>+</sup>, 1 Br).

#### Пример 11.

Аналогично примеру 8 из 5-бром-2-метилпентена и 4'-[(N-аллилметиламино)метил]-N-метил-4-бифенилкарбоксамида получают 4'-[(аллилметиламино)метил]-4-бифенил-4-метил-3-пентенилкетон, МС: m/e 347 (M<sup>+</sup>).

Пример галенова препарата.

Твердожелатиновая капсула содержит, например, 3,125, 6,25, 12,5, 25 либо 50 мг соединения формулы I или его соли и тонкокристаллическую лактозу до общего веса 580-590 мг.

Таблица А

Соединение №	Формула I (R <sup>1</sup> = метил)				ЕС <sub>50</sub> нМ/л
	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	
1	аллил	CH = CHCH <sub>2</sub> O	H	4-бромфенил	0,015
2	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-цианофенил	0,015



Соединение №	Формула I ( $R^1$ = метил)				EC <sub>50</sub> нМ/л
	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	
3	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-нитрофенил	0,032
4	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-хлор-4- нитрофенил	0,046
5	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-нитрофенил	0,049
6	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-цианофенил	0,066
7	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	2,4-дихлорфенил	0,077
8	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-нитрофенил	0,078
9	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-бромфенил	0,21
10	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-бром-4-хлорфенил	0,26
11	CH <sub>3</sub>	CH=CHCHO <sub>2</sub>	H	2,4-дихлорфенил	0,42
12	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-бромфенил	0,43
13	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-бромфенил	0,62
14	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-хлор-4- нитрофенил	0,66
15	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-нитрофенил	0,71
16	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-дибромфенил	0,71
17	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-йодфенил	0,72
18	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-бром-4-хлорфенил	0,73
19	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2- CH <sub>3</sub>	4-бромфенил	0,80
20	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-метил-3-пентенил	0,80
21	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-фторфенил	0,90
22	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	2,4-дихлорфенил	0,91

Соединение №	Формула I ( $R^1$ = метил)				EC <sub>50</sub> нМ/л
	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	
23	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-дихлорфенил	0,93
24	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,6-диметил-5-гептенил	1,09
25	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Br	4-бромфенил	1,28
26	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	пентил	1,30
27	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-дибромфенил	1,45
28	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-фторфенил	1,50
29	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3,4-дихлорфенил	1,60
30	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-бромфенил	1,70
31	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	4-цианофенил	1,98
32	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-йодфенил	2,30
33	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Br	4-бромфенил	2,50
34	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3,4-дихлорфенил	2,80
35	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-йодфенил	2,90
36	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl	4-бромфенил	2,90
37	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Br	4-бромфенил	3,20
38	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-бромфенил	3,20
39	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	4-бромфенил	3,50
40	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-нитрофенил	3,50
41	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-фторфенил	3,60
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	фенил	4,10
43	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-нитрофенил	4,20
44	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	4-цианофенил	4,30

Продолжение табл. А

Соединение №	Формула I ( $R^1$ = метил)				EC <sub>50</sub> нМ/л
	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	
45	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	2-CH <sub>3</sub>	фенил	4,30
46	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-метилфенил	4,30
47	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	пропил	4,40
48	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-фторфенил	4,86
49	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	фенил	5,60
50	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-бромфенил	5,60
51	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub>	фенил	5,80
52	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> O	H	фенил	5,90
53	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-дифторфенил	6,00
54	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	фенил	7,20
55	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Cl	фенил	7,60

Таблица В

Соединение №	Формула I ( $R^1$ = метил)					EC <sub>50</sub> нМ/л
	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	n	
1	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-бромфенил	0	50
2	аллил	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-цианофенил	0	43
3	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-нитрофенил	0	63
4	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> -фенил	0	153
7	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	2,4-(Cl)-фенил	0	82
Пример №						
9а	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-бромфенил	0	51
9в	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-F	4-бромфенил	0	203
9г	аллил	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	2-F	4-бромфенил	0	57
9е	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-F	4-бромфенил	0	10
9ж	аллил	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	изогексил	0	177

Соединение №	Формула I ( $R^1$ = метил)					$EC_{50}$ нМ/л
	$R^2$	L	$R^3$	Q	n	
9з	аллил	$CH=CHCH_2O$	H	4-йодфенил	0	94
9к	аллил	$CH=CHCH_2O$	3-F	4-цианофенил	0	19
9м	аллил	$CH=CHCH_2O$	3-F	2,6-(F) <sub>2</sub> -фенил		220
9н	аллил	$CH=CHCH_2O$	H	4-метил-3-пентенил	0	34
9о	аллил	$CH=CHCH_2O$	2-F	4-бромфенил	0	133
9п	аллил	$CH=CHCH_2O$	3-F	4-метил-3-пентенил	1	98
9т	аллил	$CH=CHCH_2O$	H	4-бромфенил	1	222
9у	$C_2H_5$	$CH=CHCH_2O$	H	4-бромфенил	0	122

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
 (03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03