

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/135

A61K 31/275

A61P 9/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94108447.7

[45] 授权公告日 2002 年 7 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1087934C

[22] 申请日 1994. 7. 13

[21] 申请号 94108447. 7

[30] 优先权

[32] 1993. 7. 14 [33] CH [31] 2107/93

[32] 1994. 4. 28 [33] CH [31] 1320/94

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·伊比 P·圭里 S·乔力登

O·莫兰德

[56] 参考文献

US5106878A 1992. 4. 21 H61K31/135

US5106878A 1992. 4. 21 H61K31/135

US5177067A 1993. 1. 5 A61K31/35

US5177067A 1993. 1. 5 A61K31/35

审查员 张 伟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

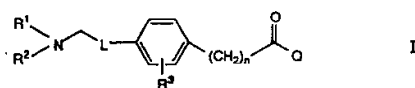
代理人 姜建成 田舍人

权利要求书 6 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 苯烷基胺的用途

[57] 摘要

本发明公开了式 I 化合物及其药学上可接受的酸加成盐在制造降胆固醇药物中的用途, 以及式 I 所代表的新化合物。式 I 如下, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , L , n 和 Q 具有说明书所给的定义。

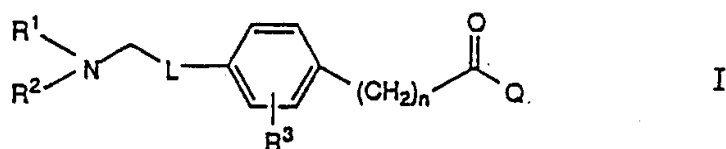


ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权利要求书

1. 式 I 化合物及其药学上可接受的酸加成盐在制造降胆固醇药物中的用途, 式 I 如下:



式中

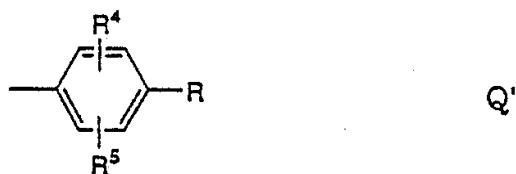
R^1 和 R^2 之一是 C_{1-7} 烷基, 另一个是 C_{1-7} 烷基或 C_{2-6} 链烯基甲基;

L 是 C_{1-11} 亚烷基或 C_{2-11} 亚烯基, 它任选通过氧原子与苯基键合,

或者 L 是 1, 4-亚苯基;

$n = 0$, 或者 L 包含氧原子, $n = 0$ 或 1;

Q 是 C_{1-7} 烷基、 C_{2-10} 链烯基或式 Q' 基团:



R 是 H、卤素、 CF_3 、 CN 或 NO_2 ;

R^3 和 R^4 是 H、 C_{1-4} 烷基或卤素, 且

R^5 是 H 或当 R 是 H 时, R^5 是 H 或卤素。

2. 按照权利要求 1 的用途, 其中 $n = 0$ 且 R^5 是 H.

3. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中

- a) R' 是甲基, R^2 是甲基、乙基、丙基或烯丙基和 / 或
- b) L 是基团 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-$ 或 1, 4-亚苯基和 / 或
- c) R^3 是 H、Br、Cl、F 或 CH_3 和 / 或
- d) Q 是丙基、戊基、异己基、4-甲基-3-戊烯基或 2, 6-二甲-5-庚烯基, 或者
- e) Q 是基团 Q' , 其中 R 是 H、Br、Cl、F、I、 CF_3 、CN 或 NO_2 和 / 或 R^4 是 H、Br、Cl、F 或 CH_3 和 / 或 R^5 是 H 或 F.

4. 按照权利要求 1 或 2 的用途, 其中

- a) L 是 C_{5-11} 亚烷基、 C_{5-11} 烷氧基、 C_{3-11} 链烯基氧基、或 1, 4-亚苯基和 / 或
- b) R^3 是 H 或卤素和 / 或
- c) Q 是 C_{2-10} 链烯基或者是基团 Q' , 其中 R 是 CN、 NO_2 或卤素, R^4 是 H 或 Cl.

5. 按照权利要求 4 的用途, 其中

- a) R' 是甲基, R^2 是甲基或烯丙基和 / 或
- b) L 是 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 或 1, 4-亚苯基和 / 或
- c) R^3 是 H 或 F 和 / 或
- d) Q 是 4-甲基-3-戊烯基或基团 Q' , 其中 R 是 Br、Cl、CN 或 NO_2 , R^4 是 H 或 Cl, R^5 是 H.

6. 按照权利要求 1 或 2 的下列化合物的用途:

反式-4-[[4-(烯丙基甲氧基)-2-丁烯基]氧基]-4'-溴二苯酮,

反式-4-[[4-(烯丙基甲氧基)-2-丁烯基]氧基]-4'-硝基二苯酮,

对[[4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-4-联苯基]羰基]苄腈,
2-氯-4-硝基苯基·4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基酮,
反式-4-[[4-(烯丙基甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-2',
4'-二氯二苯酮.

7. 按照权利要求1的下列化合物的用途:

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]苯基]-(4-溴苯基)
甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴
苯基)甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴
苯基)甲酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟
苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]
-5-甲基己-4-烯-1-酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-2-氟
苯基]-(4-溴苯基)甲酮.

8. 一种化合物, 它选自:

4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]-3-氯二苯酮,

4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]-3, 4'-二溴二苯酮,

4-[[4-(烯丙基甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-3, 4'-二
溴二苯酮,

3-氯-4'-碘-4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]二苯
酮,

4'-溴-3-氯-4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]二苯
酮,

2, 4-[[4-(二甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-3, 4'-二溴二苯酮,

4-[[4-(二甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-3-氯二苯酮,

4'-溴-3-氯-4-[[6-(二甲氨基)己基]氧基]二苯酮,

3, 4-二氯苯基·4'[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基酮,

4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-4-联苯基·3, 4-二氯苯基酮,

(RS)-4'-(二甲氨基甲基)-4-联苯基·2, 6-二甲基-5-庚烯基酮,

对溴苯基·2-氯-4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基酮,

4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基·丙基酮.

9. 一种化合物, 它选自:

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁氧基]苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-3-氯苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-2-氯苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-(4-三氟甲基苯基)甲酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氯苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-1-酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-

(4-碘苯基) 甲酮,

(E) - 1 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 3 - 氟苯基] - 5 - 甲基己 - 1 - 酮,

(E) - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 3 - 氟苯甲酰基] 苄腈,

(E) - 4 - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] 苯甲酰基] 苄腈,

(E) - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 3 - 氟苯基] - (2, 6-二氟苯基) 甲酮,

(E) - 1 - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] 苯基] - 5 - 甲基己 - 4 - 烯 - 1 - 酮,

(E) - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 2 - 氟苯基] - (4-溴苯基) 甲酮,

(E) - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] 苯基] - (4-氟苯基) 甲酮,

(E) - 1 - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 3 - 氟苯基] - 6 - 甲基庚 - 5 - 烯 - 2 - 酮,

(E) - 2 - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] - 3 - 氟苯基] - 1 - (4-溴苯基) 乙酮,

(E) - 2 - [4 - [4 - (烯丙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] 苯基] - 1 - (4-溴苯基) 乙酮,

(E) - (4-溴苯基) - [4 - [4 - (乙基甲氨基) 丁 - 2 - 烯氧基] 苯基] 甲酮,

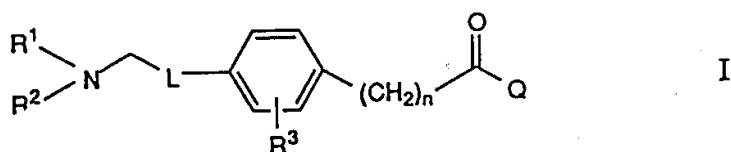
4' - [(烯丙基甲氨基) 甲基] - 2 - 氯 - 4 - 联苯基 · 对溴苯基酮.

10. 降胆固醇药物, 它包含一种或多种作为活性成分的按照权利

要求 8 或 9 的化合物或其盐。

苯烷基胺的用途

本发明涉及式I化合物及其药学上可接受的酸加成盐在制造降胆固醇药物中的用途。式I如下:



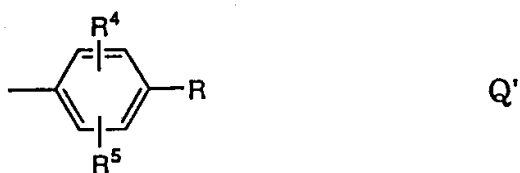
式中

R^1 和 R^2 之一是 C_{1-7} 烷基, 另一个是 C_{1-7} 烷基或 C_{2-6} 链烯基甲基;

L 是 C_{1-n} 亚烷基或 C_{2-n} 亚烯基, 它可选地通过氧原子与苯基键合, 或者 L 是 1, 4-亚苯基;

$n = 0$, 或者 L 包含氧原子, $n = 0$ 或 1;

Q 是 C_{1-7} 烷基, C_{2-10} 链烯基或式 Q' 基团:



R 是 H , 卤素, CF_3 , CN 或 NO_2 ;

R^3 和 R^4 是 H , C_{1-4} 烷基或卤素, 且

R^5 是H或当R是H时, R^5 是H或卤素。

而且, 本发明还涉及式I 范围内的新化合物, 例如:

4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] -3- 氯二苯酮,

4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] -3, 4'- 二溴二苯酮,

4-[[4-(烯丙基甲氨基) -2- 丁烯基] 氧基] -3, 4'- 二溴二苯酮,

3- 氯-4'- 碘-4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] 二苯酮,

4'- 溴-3- 氯-4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] 二苯酮,

2, 4-[[4-(二甲氨基) -2- 丁烯基] 氧基] -3, 4'- 二溴二苯酮,

4-[[4-(二甲氨基) -2- 丁烯基] 氧基] -3- 氯二苯酮,

4'- 溴-3- 氯-4-[[6-(二甲氨基) 己基] 氧基] 二苯酮,

3, 4- 二氯苯基·4' [(二甲氨基) 甲基] -4- 联苯基酮,

4'- [(烯丙基甲氨基) 甲基] -4- 联苯基·3, 4- 二氯苯基酮,

(RS) -4'- (二甲氨基甲基) -4- 联苯基·2, 6- 二甲基-5- 庚烯基酮,

对溴苯基·2- 氯-4'- [(二甲氨基) 甲基] -4- 联苯基酮,

4'- [(二甲氨基) 甲基] -4- 联苯基·丙基酮

[4-[6(烯丙基甲氨基) 己氧基] 苯基] - (4- 溴苯基) 甲酮,

[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁氧基] 苯基] - (4- 溴苯基) 甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基) 己氧基] -3- 氟苯基] -(4- 溴苯基) 甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基) 己氧基] -2- 氟苯基] -(4- 溴苯基) 甲酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯基] -(4- 三氟甲基苯基) 甲酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] -3- 氟苯基] -(4- 溴苯基) 甲酮

(E) -1-[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯基] -5- 甲基己-1- 酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯基] -(4- 碘苯基) 甲酮,

(E) -1-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] -3- 氟苯基] -5- 甲基己-1- 酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] -3- 氟苯甲酰基] 苄腈,

(E) -4-[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯甲酰基] 苄腈,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] -3- 氟苯基] -(2, 6- 二氟苯基) 甲酮,

(E) -1-[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯基] -5- 甲基己-4- 烯-1- 酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] -2- 氟苯基] -(4- 溴苯基) 甲酮,

(E) -[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁-2- 烯氧基] 苯基] -(4- 氟苯基) 甲酮,

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮,

(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-1-(4-溴苯基)乙酮,

(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)乙酮,

(E)-(4-溴苯基)-[4-[4-(乙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]甲酮,

4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-2-氯-4-联苯基·对溴苯基酮,

4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-4-联苯基·4-甲基-3-戊烯基酮。

术语“烷基”和“亚烷基”是指分别带有一个和两个自由价键的直链或支链的饱和烃残基, 分别例如甲基、乙基、丙基、异丁基和叔丁基以及亚甲基、1, 5-亚戊基和1, 6-亚己基。术语“链烯基”和“亚烯基”是指含有双键并分别带有一个和两个自由价键的直链或支链烃残基, 分别例如乙烯基和丙烯基以及亚丙烯基。

化合物I与无机和有机酸如HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃, 柠檬酸、乙酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸和对甲苯磺酸的盐可考虑作为药学上可接受的酸加成盐。

优选的式I化合物是那些n=0且R⁵是H的式I化合物。

其它优选的式I化合物是那些各基团如下定义的式I化合物:

- a) R' 是甲基, R² 是甲基、乙基、丙基或烯丙基和/或
- b) L是基团-CH=CHCH₂O-(特别是反式的), -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₃O-, -(CH₂)₅O-, -(CH₂)₆O-或1, 4-亚苯基和/或
- c) R³是H, Br, Cl, F或CH₃和/或

d) Q是丙基、戊基、异己基、4-甲基-3-戊烯基或2, 6-二甲基-5-庚烯基, 或者

e) Q是基团Q', 其中R是H, Br, Cl, F, I, CF₃, CN或NO₂和/或R⁴是H, Br, Cl, F或CH₃和/或R⁵是H或F。

特别优选的是各基团如下定义的式I化合物:

a) L是C₅-11亚烷基或C₅-11亚烷氧基, 特别是-(CH₂)₆-或-(CH₂)₅O-; C₃-11亚烯氧基, 特别是-CH=CHCH₂O-或1, 4-亚苯基和/或

b) R³是H或卤素和/或

c) Q是C₂-10链烯基, 特别是4-甲基-3-戊烯基或者是基团Q', 其中R是CN, NO₂或卤素, 特别是Br, Cl或F, 且R⁴是H或Cl,

尤其是各基团如下定义的化合物:

a) R'是甲基, R²是甲基或烯丙基和/或

b) L是-(CH₂)₅O-, CH=CHCH₂O-或1, 4-亚苯基和/或

c) R³是H或F和/或

d) Q是4-甲基-3-戊烯基或基团Q', 其中R是Br, Cl, CN或NO₂, R⁴是H或Cl且R⁵是H。

优选化合物的例子有:

反式-4-[[4-(烯丙基甲氨基)-2-丁烯基] 氧基] -4'-溴二苯酮,

反式-4-[[4-(烯丙基甲氨基)-2-丁烯基] 氧基] -4'-硝基二苯酮,

对[[4'-[(烯丙基甲氨基) 甲基] -4-联苯基] 羰基] 苜腓,

2-氯-4-硝基苯基·4'-[(二甲氨基) 甲基] -4-联苯基酮,

反式-4-[[4-(烯丙基甲氨基)-2-丁烯基] 氧基] -2'

, 4'-二氯二苯酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

[4-[6-(烯丙基甲氨基)己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-4-烯-1-酮,

(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮.

式 I 化合物及其盐可按照美国专利第 5106878, 5137920 和 5177067 号所述方法制备。这些专利中未具体公开的化合物是本发明的目的。这些新化合物的制备描述于下列实施例中。

式 I 化合物及其盐具有降胆固醇活性, 因而可特别用来控制和预防高胆固醇血症和动脉粥样硬化, 而它们是心血管疾病的主要成因。

为证明式 I 化合物及其盐的降胆固醇活性, 进行经 D. L. Brasaemle 和 Attie A. D. (Biotechniques 第 6 卷, 1988 年, 第 418 - 419 页) 改进的 M. Krieger 实验 (Anal. Biochem. 第 135 卷, 1983, 第 383 - 391 页)。在这次实验中, 利用了该类胆固醇合成抑制剂保护 CHO-K1 细胞 (取自中国仓鼠的卵巢细胞) 免受多烯抗生素两性霉素 B 的细胞毒素作用的性质。其对胆固醇合成抑制作用可表达为对活细胞的保护作用, 而且这一保护作用又可表达为与未处理细胞相比存活细胞的数目的。下表中以 nM/l 为单位的 EC_{50} 值是当 50% 细胞存活时

化合物浓度。

表A A	式 I, (R ¹ = 甲基)				EC ₅₀
化合物号 No.	R ²	L	R ³	Q	nM/l
1	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-溴苯基	0.015
2	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-氰基苯基	0.015
3	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-硝基苯基	0.032
4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-氯-4-硝基苯基	0.046
5	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-硝基苯基	0.049
6	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-氰基苯基	0.066
7	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	2, 4-二氯苯基	0.077

8	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-硝基苯基	0.078
9	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-溴苯基	0.21
10	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-溴-4-氯苯基	0.26
11	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	2, 4-二氯苯基	0.42
12	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-溴苯基	0.43
13	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-溴苯基	0.62
14	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	2-氯-4-硝基苯基	0.66
15	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	H	4-硝基苯基	0.71
16	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2, 4-二溴苯基	0.71
17	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-碘苯基	0.72
18	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	2-溴-4-氯苯基	0.73
19	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-溴苯基	0.80
20	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-甲基-3-戊烯基	0.80
21	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-氟苯基	0.90
22	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	H	2, 4-氟苯基	0.91
23	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2, 4-氯苯基	0.93
24	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2, 6-二甲基-5-庚烯基	1.09
25	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-溴苯基	1.28
26	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	戊基	1.30
27	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	2, 4-二溴苯基	1.45
28	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	H	4-氟苯基	1.50
29	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	3, 4-二氯苯基	1.60

30	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-溴苯基	1.70
31	烯丙基	(CH ₂) ₆	H	4-氟苯基	1.98
32	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-碘苯基	2.30
33	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-溴苯基	2.50
34	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	3, 4-二氯苯基	2.80
35	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-碘苯基	2.90
36	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-Cl	4-溴苯基	2.90
37	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	3-Br	4-溴苯基	3.20
38	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-溴苯基	3.20
39	烯丙基	(CH ₂) ₅	H	4-溴苯基	3.50
40	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-硝基苯基	3.50
41	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-氟苯基	3.60
42	C ₂ H ₅	1,4-C ₆ H ₄	H	苯基	4.10
43	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-硝基苯基	4.20
44	CH ₃	(CH ₂) ₆	H	4-氟苯基	4.30
45	CH ₃	(CH ₂) ₆	2-CH ₃	苯基	4.30
46	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-甲基苯基	4.30
47	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	丙基	4.40
48	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-氟苯基	4.86
49	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	苯基	5.60
50	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-溴苯基	5.60
51	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	苯基	5.80

52	CH ₃	(CH ₂) ₆ O	H	苯基	5.90
53	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2, 4-二氟苯基	6.00
54	C ₃ H ₇	1,4-C ₆ H ₄	H	苯基	7.20
55	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Cl	苯基	7.60

2, 4-二氟苯基。4'-[(烯丙基甲氨基) 甲基] -4- 联苯基酮盐在上述实验中测定的EC₅₀值为400nM/l。

进行类似J. Biol. Chem. 256(1981), 第11923-11931页所述的实验程序以进一步证实式I化合物及其盐的降胆固醇活性。因此, 以平行地引起对LDL受体的刺激作用为基准, 测定了该类化合物对人体肝细胞瘤细胞(Hep G2) 中胆固醇合成的抑制作用。将该细胞置于微量滴定盘中, 用胆固醇合成抑制剂处理。LDL受体的浓度用ELISA方法以C7-LDL抗体为原发抗体测定。下表B中以nM/l为单位的EC₅₀值为与对照组(未经处理的细胞) 相比, 使受体活性增加了50%时胆固醇合成抑制剂的浓度。

表B	式 I (R ¹ = 甲基)						EC ₅₀
	化合物号	R ²	L	R ³	Q	n	
	1	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-溴苯基	0	50
	2	烯丙基	1,4-C ₆ H ₄	H	4-氟苯基	0	43
	3	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-硝基苯基	0	63
	4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-氯-4-硝基苯基	0	153
	7	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-(Cl)-苯基	0	82
	实施例号						
	9a	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	H	4-溴苯基	0	51
	9c	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	3-F	4-溴苯基	0	203
	9d	烯丙基	(CH ₂) ₅ O	2-F	4-溴苯基	0	57
	9f	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-溴苯基	0	10

9g	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	异己基	0	177
9h	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-碘苯基	0	94
9j	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-氟苯基	0	19
9l	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	3-F	2, 6-二氟苯基		220
9m	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-甲基-3-戊烯基	0	34
9n	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	2-F	4-溴苯基	0	133
9p	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-甲基-3-戊烯基	1	98
9r	烯丙基	CH=CHCH ₂ O	H	4-溴苯基	1	222
9s	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ O	H	4-溴苯基	0	122

上述表A和B中取代基 R^3 的2位或3位分别对应于式I中 $-(CH_2)_n$
C(0)Q基团的邻位和间位。

这些化合物的毒性低，例如20号化合物的 LD_{50} 为1250-2500mg/kg(小鼠口服)。

式I化合物及其盐可用作药用制剂中的活性成分。该药用制剂以例如片剂、包衣片剂、糖衣药丸、软和硬明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬液的形式口服给药，可将活性物质与药用惰性、无机或有机的辅料(carriers)混合以制成上述制剂。例如可以乳糖、玉米淀粉、滑石粉、硬脂酸或其盐为辅料用于例如片剂、包衣片剂、糖衣药丸和硬明胶胶囊的制造。用于软明胶胶囊的适当辅料是例如植物油、蜡或脂，但对于软明胶胶囊的情况，通常不用辅料，这取决于活性成分的性质。

供制备溶液剂和糖浆剂用的适当辅料是例如水、蔗糖、转化糖和葡萄糖。药用制剂也可包含防腐剂、助溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。它们还可包含其它治疗上有价值的物质。

如上所述，包含式I化合物或其药学上可接受盐的降胆固醇药物也是本发明的目的之一，即所述药物的制造方法，它包括将一种或多种所述活性成分，必要时还有一种或多种治疗上有价值的物质，制成盖伦制剂。如上所述，这些活性成分可用来控制或预防诸如高胆固醇血症和动脉粥样硬化等疾病。剂量可在很宽的限度内变化，当然它应适合于各特定病例的个体需要。一般来说，对于口服，日剂量约为2mg至2g(优选约10-100mg)应已足量了。该日剂量可分为一个、两个或三个单剂量服用，例如饭后服用。

前所未知的式I化合物的制备将在下列实施例中描述。

实施例1

将100ml 10%氢氧化钠水溶液加到由34.5g 二溴己烷、9.9g 3-氯-4-羟基二苯酮、1.6g 四丁基溴化铵和100ml 二氯甲烷构成的溶液中。将该多相混合物于室温搅拌过夜。分出有机相，用硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱，以己烷/乙酸乙酯7:3洗脱，得4-[(6-溴己基) 氧基] -3-氨二苯酮，m. p. 58℃。

将所得二苯酮(3.0g)的乙醇(30ml)溶液与16ml 33% N-烯丙基甲胺的乙醇溶液一起在耐压管(pressure tube) 中于90℃加热1.5小时。冷却后，将混合物倒入水中，用乙酸乙酯提取三次。有机相用硫酸钠干燥并蒸发，残留物经中性氧化铝色谱，以己烷/乙酸乙酯(7:3)洗脱，得4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] -3-氨二苯酮，其盐酸盐的熔点m. p. 为133℃。

实施例2

类似于实施例1

- a) 从3, 4'-二溴-4-羟基二苯酮出发，经由4-[(6-溴己基) 氧基] -3, 4'-二溴二苯酮(m. p. 97℃)，制得4-[[6-(烯丙基甲氨基) 己基] 氧基] -3, 4'-二溴二苯酮，其盐酸盐的m. p. 为126-127℃。
- b) 从3, 4'-二溴-4-羟基二苯酮和反式1, 4-二溴丁烯出发，经由4-[(4-溴-2-丁烯基) 氧基] -3, 4'-二溴二苯酮，制得4-[[4-(烯丙基甲氨基) -2-丁烯基] 氧基] -3, 4'-二溴二苯酮，其盐酸盐的m. p 为115-116℃，
- (c) 从3-氯-4'-碘-4-羟基二苯酮和1, 6-二溴己烷出发，经

由3-氯-4'-碘-4-[(6-溴己基)氧基]二苯酮, 制得3-氯-4'-碘-4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]二苯酮, 转变为盐酸盐。

MS: m/e 511 (M^+ , 2.4%), 484 (2%), 482 (4%), 231 (2.5%), 154 (3.3%), 84 (100%),

d) 经过4'-溴-3-氯-4-[(6-溴己基)氧基]二苯酮(实施例3c), 制得4'-溴-3-氯-4-[[6-(烯丙基甲氨基)己基]氧基]二苯酮, 转变为盐酸盐,

MS: m/e 465 (M^+ , 2%), 463 (1.5%), 436 (4%), 434 (3%), 155 (3%), 154 (4%), 84 (100%).

实施例3

类似于实施例1

a) 经由4-[4(4-溴-2-丁烯基)氧基]-3, 4'-二溴二苯酮(实施例2b), 以二甲胺代替N-烯丙基甲胺, 制得2, 4-[[4-(二甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-3, 4'-二溴二苯酮, 转变为盐酸盐, m. p. 166-167°C,

b) 从3-氯-4-羟基二苯酮和1, 4-二溴丁烯出发, 经由4-[(4-溴-2-丁烯基)氧基]-3-氯二苯酮(m. p. 96-97°C) 制得4-[[4-(二甲氨基)-2-丁烯基]氧基]-3-氯二苯酮, 转变为盐酸盐, m. p. 195°C,

c) 从4'-溴-3-氯-4-羟基二苯酮和1,6-二溴己烷出发, 经由4'-溴-3-氯-4-[(6-溴己基)氧基]二苯酮, 制得4'-溴-3-氯-4-[[6-(二甲氨基)己基]氧基]二苯酮, 转变为盐酸盐,

MS: m/e 402 (M⁺-Cl, 0.2%), 185 (1.3%), 183 (1.6%), 155 (2%), 128 (4%), 58 (100%).

实施例4

a) 将35 ml 硝基苯在冰浴中冷却, 然后依次用5.2 g 氯化铝和5.0 g 4-甲基联苯处理。将混合物升至室温, 然后用7.7 g 3,4-二氯苯甲酰氯处理。将混合物于室温搅拌, 倒入水中, 用二氯甲烷提取。提取物用2N 盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱, 以甲苯/乙酸乙酯9:1洗脱, 得3,4-二氯苯基·4'-甲基-4-联苯基酮。

b) 将5.0 g 3,4-二氯苯基·4'-甲基-4-联苯基酮、2.7 g N-溴代琥珀酰亚胺和20 mg 偶氮二异丁腈在70 ml 四氯化碳中的混合物在回流下加热至沸。滤除沉淀物质并蒸发滤液。残留物用甲苯/环己烷重结晶, 得3,4-二氯苯基·4'-溴甲基-4-联苯基酮。

c) 将1.0 g 3,4-二氯苯基·4'-溴甲基-4-联苯基酮与20 ml 33%二甲胺的乙醇溶液的混合物加热至沸4小时, 然后蒸发混合物。残留物溶于乙醚, 用乙醚盐酸溶液处理。滤出沉淀的盐酸盐并干燥之, 得3,4-二氯苯基·4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基酮盐酸盐, m. p. 223℃。

实施例5

将 1.0g 3,4-二氯苯基·4'-溴甲基-4-联苯基酮、1.5ml N-烯丙基甲胺和 0.84g 碳酸钾在 25ml 乙醇中在回流下加热至沸 4 小时。蒸发混合物，用乙醚提取残留物。提取液经硫酸镁干燥，用乙醚盐酸溶液处理，滤出沉淀的盐酸盐并干燥之，得 4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-4-联苯基·3,4-二氯苯基酮盐酸盐，m. p. 160℃。

实施例 6

a) 将 344mg 镁和 2.27g 1,4-二溴苯溶于 15ml THF 制得的 Grignard 试剂溶液滴加到 4-溴-N,N-二甲基苄胺 (2g) 和四三苯基磷钼 (158mg) 的 THF (10ml) 悬浮液中。滴加是在室温和氩气氛中进行的。加完后，将混合物再加热至沸 5 小时，然后减压蒸。然后用乙醚和饱和氯化铵溶液处理残留物，分出水相，用乙醚提取。有机提取液用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发之。残留物经硅胶色谱纯化，以二氯甲烷/甲醇 9:1 洗脱。得 4'-溴-N,N-二甲基联苯基甲胺，m. p. 60-62℃。

b) 将 0.94g 4'-溴-N,N-二甲基联苯基甲胺和 146mg 镁溶于 5ml THF 制得的 Grignard 试剂溶液滴加到香茅醛 (1.07g) 的 THF (10ml) 溶液中。滴加是在室温和氩气氛中进行的。混合物于室温搅拌 6 小时，随后用 50ml 饱和氯化铵溶液水解。用乙醚提取混合物，用硫酸镁干燥提取液并蒸发之。经硅胶色谱 (以二氯甲烷/甲醇 9:1 为洗脱剂) 后，得 (RS)-4'-[(二甲氨基甲基)-4-联苯基]- α -(2,6-二甲基-5-庚烯基) 甲醇，

MS m/e: M⁺365(21%), 321(19%), 280(36%), 58(100%)

c) 在 -70°C 下, 将DMSO(406mg)的二氯甲烷(2ml)溶液加到草酰氯(327mg)的二氯甲烷(10ml)溶液中。反应混合物搅拌2分钟, 随后加入b)产物(810mg)的二氯甲烷(5ml)溶液。反应混合物再搅拌15分钟, 然后在 -70°C 下用1.18g三乙胺处理。让反应混合物自然温热至室温, 用碳酸钠水溶液处理。用二氯甲烷提取水相, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。浓缩、蒸发后, 向所和材料中加入富马酸(263mg)的乙醇(5ml)热溶液, 沉淀的富马酸盐用乙醇重结晶。得(RS)-4'-(二甲氨基甲基)-4-联苯基·2,6-二甲基-5-庚烯基酮富马酸盐, m. p. 116-123 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例7

a) 按类似于实施例6a)的方法, 从4-溴甲苯和3-氯溴苯制得3-氯-4'-甲基联苯, b. p. 110-115 $^{\circ}\text{C}$ /20帕。

b) 将4.76g 3-氯-4'-甲基联苯、2.94g六亚甲基四胺和30ml三氟乙酸的混合物在回流下加热至沸5天。然后将反应混合物浓缩, 用冰水处理, 然后搅拌15分钟, 用碳酸钠使其呈碱性, 用乙醚提取。将乙醚提取液蒸发并使残留物经硅胶色谱(以二氯甲烷/甲醇9:1为洗脱剂)后, 得2-氯-4-(4'-甲基苯基)苯甲醛, b. p. 210-215 $^{\circ}\text{C}$ /25帕。

c) 类似于实施例6b)和6c), 从2-氯-4-(4'-甲基苯基)苯甲醛和1,4-二溴苯得到对溴苯基·2-氯-4'-甲基-4-联苯基酮, 为无色油状物。

MS m/e: 386 (M^+ , 46%), 306 (9%), 229 (100%).

d) 类似于实施例4b), 从对溴苯基·2-氯-4'-甲基-4-联苯基

酮制得对溴苯基·4'-溴甲基-2-氯-4-联苯基酮。

c) 类似于实施例4c), 通过依次用二甲胺和盐酸处理对溴苯基·4'-溴甲基-2-氯-4-联苯基酮得到对溴苯基·2-氯-4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基酮盐酸盐, m. p. 189-191°C。

实施例8

在0°C和氩气氛下, 将由228mg 镁和1.42g 溴丙烷溶于10ml THF制得的Grignard试剂溶液滴加到4'-[(二甲氨基)甲基]-N-甲氧基-N-甲基-4-联苯基甲酰胺(1.16g)的THF(10ml)溶液中。滴加完毕后, 将混合物于室温再搅拌5小时, 然后减压蒸发。残留物用二氯甲烷和饱和氯化铵溶液处理, 分出水相, 用二氯甲烷提取。有机提取液用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发之。残留物用硅胶色谱纯化, 以二氯甲烷/甲醇95:5洗脱。与富马酸的乙醇溶液反应后, 将4'-[(二甲氨基)甲基]-4-联苯基·丙基酮富马酸盐, m. p. 155-156°C。

实施例9

原材料

A) 将41g 4-羟基苯甲酸和400ml 六甲基二硅氮烷的混合物加热回流2小时, 然后冷却、浓缩, 溶于400ml 二氯甲烷中, 加入3滴DMF后, 滴加28ml 草酰氯。将混合物搅拌、浓缩、干燥。将该酰氯与31g N, O-二甲基羟胺盐酸盐悬浮于520ml 二氯甲烷中, 混合物在0°C下用73ml N-甲基吗啉处理2小时。将混合物温热过夜, 溶于乙酸乙酯中, 用水、10%KHSO₄水溶液和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相干燥、过滤、

蒸发, 得76g N-甲氧基-N-甲基-三甲硅烷氧基苯甲酰胺, MS: m/e 238(M^+-CH_3)。

B) 类似于上段A) :

Ba) 从4-羟基苯基乙酸制得N-甲氧基-N-甲基-2-(4-三甲硅烷氧基苯基) 乙酰胺, MS: m/e 267(M^+), 252(M^+-CH_3)。

Bb) 从3-氟-4-羟基苯基乙酸制得N-甲氧基-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲硅烷氧基苯基) 乙酰胺, MS: m/e 285(M^+)。

C) 在0℃下, 将6.3g N-甲氧基-N-甲基三甲硅烷氧基苯甲酰胺滴加到由1g 镁和5.7g 1-溴-4-甲基-3-戊烯制得的Grignard试剂中。搅拌下将反应混合物室温放置过夜。用10% $KHSO_4$ 水溶液处理, 然后用乙酸乙酯提取。用10% $NaCl$ 水溶液将有机相洗至中性, 然后干燥、浓缩。用1N盐酸使甲硅烷基团在10% THF水溶中解离。然后将产物溶解在二氯甲烷中, 干燥、蒸发。经硅胶色谱(用二氯甲烷/5% 甲醇洗脱)后, 得2.1g 1-(4-羟基苯基)-5-甲基己-4-烯-1酮。MS: m/e 204(M^+)

D) 类似于上段C), 从N-甲氧基-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲硅烷氧基苯基) 乙酰胺(Bb)) 制得1-(3-氟-4-羟基苯基)-6-甲基庚-5-烯-2-酮。MS: m/e 236(M^+)。

E) 在冷却至-78℃的条件下, 将45ml 正丁基锂(1.6M己烷溶液)滴加到1, 4-二溴苯(18.2g)的THF(140ml)溶液中。然后, 在-78℃下滴加10g N-甲氧基-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲硅烷氧基苯基) 乙酰胺(Bb))在35ml THF中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌2小时, 然后在搅拌下于室温放置1小时。用乙酸乙酯稀释后, 混合物用10% $KHSO_4$ 水溶液、饱和 $NaHCO_3$ 溶液和10% $NaCl$ 水溶液洗涤。用乙酸乙酯提取后, 将有机相干燥、浓缩。然后用105ml THF、11ml H_2O 和5滴1N HCl 使甲硅烷基团解离。浓缩、溶解在二氯

甲烷中、干燥并经硅胶色谱(以二氯甲烷/0.5%甲醇为洗脱剂),
得9.2g 1-(4-溴苯基)-2-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮。MS:

m/e 308 (M^+ , 1Br)

F) 类似于上段E), 从N-甲氧基-N-甲基-2-(4-三甲硅烷氧基苯基)乙酰胺(Ba))制得1-(4-溴苯基)-2-(4-羟基苯基)乙酮, MS: m/e 290 (M^+ , 1Br)。

G) 将14ml 硝基苯用冰浴冷却, 然后依次与3.8g $AlCl_3$ 和5-甲基己酰氯(3.7g)的硝基苯(5ml)溶液混合, 搅拌混合物, 然后用2.7ml 2-氟甲氧基苯处理。溶液搅拌过夜后倒入冰水中并用二氯甲烷提取。提取液用水和10% NaCl 水溶液洗涤, 然后干燥、浓缩并用戊烷重结晶, 得5.31g 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮, MS: m/e 238 (M^+)。

H) 类似于上段G):

Ha) 从4-溴苯甲酰氯和2-氟甲氧基苯制得(4-溴苯基)-(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲酮, m. p. 142-143°C,

Hb) 从4-氟苯甲酰氯和2-氟甲氧基苯制得4-(3-氟-4-甲氧基苯甲酰基)苄腈, m. p. 132.5-133°C。

Hc) 从4-溴苯甲酰氯和3-氟甲氧基苯制得(4-溴苯基)-(2-氟-4-甲氧基苯基)甲酮, MS: m/e 308 (M^+ , 1Br)。

Hd) 从2, 6-二氟苯甲酰氯和2-氟甲氧基苯制得(2, 6-二氟苯基)-3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮, m. p. 79-83°C。

I) 在125°C下, 将3.9g(2, 6-二氟苯基)-(3-氟-4-甲氧基苯基)甲酮(Hd))在30ml 乙酸中的溶液与20ml 62% HBr 水溶液一起搅拌, 然后蒸发、与甲苯一起再度蒸发, 溶解于乙酸乙酯中。有机相用NaHCO₃ 饱和水溶液和10% NaCl 溶液洗涤、干燥, 得3.6g(2, 6-二氟

苯基) - (3-氟-4-羟基苯基) 甲酮 MS: m/e 252 (M^+)。

J) 类似地:

Ja) 从(4-溴苯基) - (3-氟-4-甲氧基苯基) 甲酮(Ha)) 制得(4-溴苯基) - (3-氟-4-羟基苯基) 甲酮, m. p. 183-184°C,

Jb) 从(4-溴苯基) - (2-氟-4-甲氧基苯基) 甲酮(Hc)) 制得(4-溴苯基) - (2-氟-4-羟基苯基) 甲酮, MS: m/e 294 (M^+ , 1Br),

Jc) 从甲氧基苯和5-甲基己酰氯经由1-(4-甲氧基苯基) - 5-甲基己-1-酮, 直接制得1-(4-羟基苯基) - 5-甲基己-1-酮, MS: m/e 206 (M^+)。

K) 在5°C下, 用70ml BBr_3 处理50g 4-(3-氟-4-甲氧基苯甲酰基) 苄腈在550ml 二氯甲烷中的溶液, 室温搅拌。滴加1升1M NaOH, 同时用冰冷却。然后, 将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液和二氯甲烷提取。有机相用水洗涤、干燥。用乙醚重结晶后得34g 4-(3-氟-4-羟基苯甲酰基) 苄腈, m. p. 168.5-169.5°C。

产物

类似于实施例1,

a) 从4'-溴-4-羟基二苯酮和1, 6-二溴己烷出发, 经由4'-溴-4-[(6-溴己基) 氧基] 二苯酮, 并与N-烯丙基甲胺反应, 得[4-[6-(烯丙基甲氨基) 己氧基] 苯基] - (4-溴苯基) 甲酮氢溴酸盐, m. p. 117-119°C,

b) 从4'-溴-4-羟基二苯酮和1, 4-二溴丁烷出发, 经由4'-溴-4-[(6-溴丁基) 氧基] 二苯酮, 并与N-烯丙基甲胺反应, 得[4-[4-(烯丙基甲氨基) 丁氧基] 苯基] - (4-溴苯基) 甲酮氢溴酸盐, m. p. 149-151°C,

c) 从(4-溴苯基)-(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(Ja))和1,6-二溴己烷发出,经由[4-(6-溴己基)-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得[4-[6-(烯丙基甲氨基己氧基)-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,转变成盐酸盐,MS: m/e 447(M, 1Br),

d) 从(4-溴苯基)-(2-氟-4-羟基苯基)甲酮(Jb))和1,6-二溴己烷发出,经由[4-(6-溴己基)-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得[4-[6-(烯丙基甲氨基己氧基)-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,转变成盐酸盐, m. p. 106-109°C,

e) 从4'-三氟甲基-4-羟基二苯酮和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-(4-三氟甲基苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-(4-三氟甲基苯基)甲酮,转变为盐酸盐,MS: m/e 398 (M+H⁺),

f) 从(4-溴苯基)-(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(Ja))和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,转变成盐酸盐,MS: m/e 418 (M+H⁺, 1Br),

g) 从1-(4-羟基苯基)-5-甲基己-1-酮(Jc))和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-1-酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲胺基)丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-1-酮,转变为盐酸盐, m. p. 105-106°C。

h) 从(4-羟基苯基)-(4-碘苯基)甲酮和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-(4-碘苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-(4-碘苯基)甲酮,转变为盐酸盐, m. p. 152-153 °C,

i) 从1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮(G)出发,经由1-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基己-1-酮和(E)-1-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基己-1-酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-1-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基己-1-酮,它以氢溴酸盐的形式被分离出来, m. p. 106-107 °C,

j) 从4-(3-氟-4-羟基苯甲酰基)苄腈(K)和(E)-1,4-溴丁烯出发,经由(E)-4-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-3-氟苯甲酰基]苄腈,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯甲酰基]苄腈, MS: m/e 364(M),

k) 从4-(4-羟基苯甲酰基)苄腈和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-4-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)苯甲酰基]苄腈,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-4-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯甲酰基]苄腈, MS: m/e 346(M⁺),

l) 从(2,6-二氟苯基)-(3-氟-4-羟基苯基)甲酮(I)和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)甲酮,它以氢溴酸盐的形式被分离出来, m. p. 162 °C,

m) 从1-(4-羟基苯基)-5-甲基己-4-烯-1-酮(C)和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-4-烯-1-酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-5-甲基己-4-烯-1-酮,它以富马酸盐的形式被分离出来, MS: m/e 327(M^+),

n) 从(4-溴苯基)-(2-氟-4-羟基苯基)甲酮(Jb)和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)甲酮,它以盐酸盐的形式被分离出来, m.p. 88-92°C,

o) 从4-氟-4'-羟基二苯酮和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-4-(4-氟苯基)甲酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-(4-氟苯基)甲酮,转变为盐酸盐, MS: m/e 338($M-H^+$),

p) 从1-(3-氟-4-羟基苯基)-6-甲基庚-5-烯-2-酮(D)和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮,并与N-烯丙基甲胺反应,得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮,它以富马酸盐的形式被分离出来, MS: m/e 359(M),

q) 从1-(4-溴苯基)-2-(3-氟-4-羟基苯基)乙酮(E)和(E)-1,4-二溴丁烯出发,经由(E)-2-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)乙酮,并与N-烯丙基甲

胺反应, 得(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)乙酮, 它以盐酸盐的形式被分离出来, m.p. 114-116℃,

r) 从1-(4-溴苯基)-2-(4-羟基苯基)乙酮(Fa))和(E)-1,4-二溴丁烯出发, 经由(E)-2-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)乙酮, 并与N-烯丙基甲胺反应, 得(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)乙酮, 它以盐酸盐的形式被分离出来, m.p. 150-153℃,

s) 从4'-溴-4-羟基二苯酮和(E)-1,4-二溴丁烯出发, 经由(E)-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)苯基]-(4-溴苯基)甲酮, 并与N-乙基甲胺反应, 得(E)-[4-[4-(乙基甲氨基)丁-2-烯氧基]苯基]-(4-溴苯基)甲酮氢溴酸盐, m.p. 171.5℃(分解)。

实施例10

类似于实施例4c), 通过用N-烯丙基甲胺处理4'-溴甲基-2-氯对溴苯基·4-联苯基酮制得4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-2-氯-4-联苯基·对溴苯基酮, MS: m/e 453(M⁺, 1Br)。

实施例11

类似于实施例8, 从5-溴-2-甲基戊烯和4'-[(N-烯丙基甲氨基)甲基]-N-甲基-4-联苯基甲酰胺制得4'-[(烯丙基甲氨基)甲基]-4-联苯基·4-甲基-3-戊烯基酮, MS: m/e 347

(M⁺)。

盖伦制剂实施例

一种硬明胶胶囊，它含有例如3，125，6.25，12.5，25或50mg 式I化合物或其盐和微晶乳糖，最终填充重量为580—590mg。