



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 153** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 225/22, A 61 K 31/136,**
A 61 P 17/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

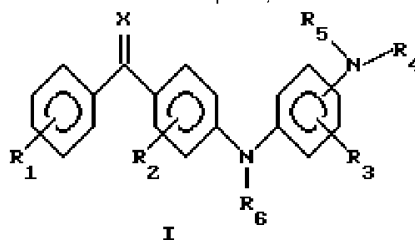
(21), (22) Заявка: 99118221/04 , 08.01.1998
(24) Дата начала действия патента: 08.01.1998
(30) Приоритет: 24.01.1997 GB 9701453.4
(46) Дата публикации: 10.03.2003
(56) Ссылки: GB 1535401 A, 13.12.1978. DE 3739402, 01.06.1988. SU 790620, 30.07.1981.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 24.08.1999
(86) Заявка РСТ: DK 98/00008 (08.01.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/32730 (30.07.1998)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г. Лебедевой, рег. № 0112

(71) Заявитель:
ЛЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПРОДАКТС ЛТД. А/С
(ЛЕВЕНС КЕМИСКЕ ФАБРИК
ПРОДУКЦИОНСАКТИЕСЕЛЬСКАБ) (DK)
(72) Изобретатель: ОТТОСЕН Эрик Рюттер (DK),
РАХЛИН Шнойр (DK)
(73) Патентообладатель:
ЛЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПРОДАКТС ЛТД. А/С
(ЛЕВЕНС КЕМИСКЕ ФАБРИК
ПРОДУКЦИОНСАКТИЕСЕЛЬСКАБ) (DK)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **АМИНОБЕНЗОФЕНОНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**

(57)
Описываются производные аминокбензофенона общей формулы (I), где R₁ и R₂ независимо представляют собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, выбранных из группы, включающей водород, галоген, гидроксн, трифторметил, амин, алкил, алкенил, алкокси, алкенилокси, алкилтио, алкиламино, содержание С в которых может быть 1 - 5 атомов, циано, фенил, фенилалкокси; R₃ представляет собой водород, галоген, гидроксн, трифторметил, алкил, содержание С в которых может быть 1 - 5 атомов, циано, карбокси; R₄, R₅ и R₆ независимо представляют собой водород, алкил, формил, карбамоил, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, фенилсульфонил, алкилфенилсульфонил, алкилкарбонил, алкоксикарбонилалкил, трифторметилкарбонил, содержание С в которых может быть 1 - 5 атомов; X

обозначает кислород, N-OH, N-O-алкил, содержание С в которых может быть 1 - 5 атомов, и их соли фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, а также способ их получения, фармацевтический препарат, способ лечения и профилактики воспалительных заболеваний кожи. Технический результат заключается в применении препаратов на основе производных аминокбензофенона для лечения и профилактики воспалительных заболеваний кожи, таких как псориаз и аллергический дерматит. 4 с. и 3 з.п. ф-лы, 4 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 153** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 225/22, A 61 K 31/136,**
A 61 P 17/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

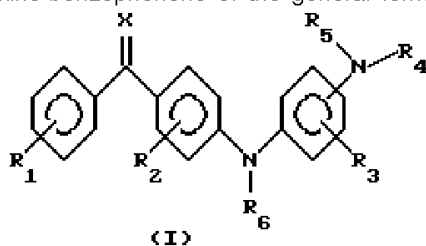
(21), (22) Application: 99118221/04, 08.01.1998
(24) Effective date for property rights: 08.01.1998
(30) Priority: 24.01.1997 GB 9701453.4
(46) Date of publication: 10.03.2003
(85) Commencement of national phase: 24.08.1999
(86) PCT application:
DK 98/00008 (08.01.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/32730 (30.07.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G. Lebedevoj, reg. № 0112

(71) Applicant:
LEO FARMAS'JU'TIKAL PRODAKTS LTD. A/S
(LEVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTSIONS AKTIESEL'SKAB) (DK)
(72) Inventor: OTTOSEN Ehrik Rjutter (DK),
RAKH LIN Shnoj (DK)
(73) Proprietor:
LEO FARMAS'JU'TIKAL PRODAKTS LTD. A/S
(LEVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTSIONS AKTIESEL'SKAB) (DK)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **AMINO BENZOPHENONES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL PREPARATION, METHOD OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF SKIN INFLAMMATORY DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, medicine, dermatology, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes derivatives of amino-benzophenone of the general formula (I)

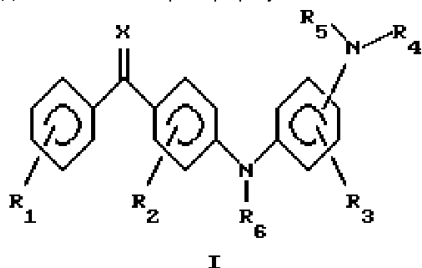


where R₁ and R₂ mean independently one or some similar or different substituted taken among group including hydrogen, halogen atom, hydroxy-group, trifluoro-methyl group, amino-group, alkyl, alkenyl, alkoxy-group, alkenyloxy-group, alkylthio-group, alkylamino-group where carbon atoms number can be from 1 to 5, cyano-group, phenyl, phenylalkoxy-group; R₃ means hydrogen,

halogen atom, hydroxy-group, trifluoromethyl group, alkyl where carbon atoms content can be from 1 to 5, cyano-group, carboxy-group; R₄, R₅, R₆ mean independently hydrogen atom, alkyl, formyl, carbamoyl, alkoxy-carbonyl, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, alkylphenyl-sulfonyl, alkylcarbonyl, alkoxy-carbonylalkyl, trifluoromethylcarbonyl where carbon atoms number can be from 1 to 5; X means oxygen atom, N-OH, N-O-alkyl where carbon atoms content can be from 1 to 5, and their pharmaceutically acceptable salts of nontoxic acids; and also method of their synthesis, pharmaceutical preparation, method of treatment and prophylaxis of skin inflammatory diseases. Invention provides the use of preparations based on aminobenzophenone for treatment and prophylaxis of skin inflammatory diseases, for example, psoriasis and allergic dermatitis. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties of preparations. 7 cl, 4 tbl, 90 ex

Это изобретение относится к неизвестному до настоящего времени классу соединений, которые обладают противовоспалительными действиями, к фармацевтическим препаратам, содержащим эти соединения, к лекарственным формам таких препаратов и к их применению для лечения и профилактики астмы, аллергии, ревматоидного артрита, спондилоартрита, подагры, атеросклероза, хронического воспалительного заболевания кишечника, пролиферативных и воспалительных заболеваний кожи, таких как псориаз и аллергический дерматит.

Соединения настоящего изобретения представлены общей формулой I



где R₁ и R₂ независимо представляют один или более сходных или различных заместителей, выбранных из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, меркапто-, трифторметил-, амино-, алкил-, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- и алкоксикарбонил-, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов, циано-, карбокси-, карбамоил-, фенил или нитро; R₃ представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, меркапто-, трифторметил-, амино-, алкил-, алкокси-, алкилтио-, алкиламино- или алкоксикарбонил-, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов, фенил, циано-, карбокси или карбамоил; R₄, R₅ и R₆ независимо представляют водород, трифторметил-, алкил-, карбамоил-, алкоксикарбонил или алкилокси-, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов; X представляет кислород, N-OH, N-O-алкил-, диалкокси-, циклический диалкокси-, диалкилтио или циклический диалкилтио-, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов.

Соединения могут применяться в форме солей, которые они образуют с фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная и йодистоводородная кислоты, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, причем эти примеры рассматриваются как не ограничивающие изобретение.

Ранее были описаны серии соединений, близкородственных аминокислотам (например, 4-(2-амино-4-нитрофениламино)бензофенон) (Hussein, F.A. et al., Iraqi J. Sci., 22, 54-66 (1981)). Однако там не было никакого описания их применения.

В настоящее время заявители неожиданно нашли, что новые аминокислоты, соответствующие общей формуле I, являются

сильными ингибиторами секреции интерлейкина 1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухолей α (ФНО-α) *in vitro*, что делает их потенциально применимыми для лечения воспалительных процессов, в патогенез которых вовлечена продукция интерлейкинов, например астмы, ревматоидного артрита, псориаза, контактного дерматита и аллергического дерматита.

Для изучения эффекта соединения настоящего изобретения *in vitro* измеряли торможение секреции ИЛ-1β и ФНО-α, применяя следующую процедуру.

Производство цитокинов измеряли в среде от мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированных липополисахаридом (ЛПС). Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови человека с помощью Lymphoprep® (Nicomed, Норвегия) фракционирования и суспендировали в среде RPMI 1640 (питательная среда) с сывороткой плодов телят (СПТ, 2%) до концентрации 5 × 10⁵ клеток/мл. Аликвоты клеток по 1 мл инкубировали в 24-луночных планшетах для культуры ткани. Тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО, 10 мМ) и разводили средой. Соединения инкубировали с клетками в течение 30 минут затем добавляли ЛПС (1 мкг/мл, конечная концентрация). Планшеты инкубировали в течение 18 часов и концентрацию ИЛ-1β и ФНО-α в среде определяли твердофазным иммуноферментным анализом. Рассчитывали концентрации соединений, вызывающие 50% торможение (IC₅₀). Результаты представлены в таблице 1.

Соединения настоящего изобретения проявляют также сходную активность в отношении торможения секреции надперекиси полиморфно-ядерными гранулоцитами (ПМЯ), что также является указанием на их потенциальную полезность в качестве противовоспалительных лекарств.

Соединения тестировали, применяя следующую процедуру. Полиморфно-ядерные гранулоциты человека (ПМЯ) выделяли из крови человека путем седиментации в декстрате, Lymphoprep® фракционирования и гипотонического лизиса примеси эритроцитов. Генерацию анионов надперекиси измеряли по торможению восстановления ферроцитохрома C, вызываемого супероксиддисмутазой (Madhu, S.B., et al., Inflammation, 16, 241 (1992)).

Клетки суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса и инкубировали в течение 10 минут при 37°C с тестируемыми соединениями. Клетки активировали добавлением ФНО-α (3 нг/мл, конечная концентрация) в течение 10 минут, затем в течение 3 минут добавляли ферроцитохром C (конечная концентрация - 750 мкг/мл), бычий сывороточный альбумин (БСА, конечная концентрация - 1 мг/мл) и формил-метионил-лейцил-фенилаланин (fMLP, конечная концентрация - 10⁻⁷ М).

Клетки охлаждали на льду и извлекали. Оптическую плотность свободного от клеток супернатанта измеряли на спектрофотометре.

Рассчитывали концентрации соединений, вызывающие 50% торможение (IC₅₀). Результаты представлены в таблице 1.

Эти результаты показывают, что соединения настоящего изобретения способны тормозить продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α и надперекиси ПМЯ, что делает их потенциально полезными для лечения воспалительных процессов.

Для изучения действия соединений настоящего изобретения *in vivo* применяли модель индукции кожного воспаления у мышей с помощью 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата (TPA) (De Young, L. M. et al., Agents Actions, 26, 335-341 (1989); Carlson, R.P. et al., Agents Actions, 17, 197-204 (1985); Alford, J. G. et al., Agents Actions, 37 (1992); Stanley, P.L. et al., Skin Pharmacol, 4, 262-271 (1991)). Соединения тестировали, применяя следующую процедуру.

В группах из 6 самок мышей, весящих 18-25 грамм, индуцировали воспаление кожи уха путем множественных местных аппликаций TPA через день в течение 10-дневного периода. Полученный участок воспаления обрабатывали местно соединениями в ацетоне (20 мкл/ухо) дважды в день на 8, 9 и 10 дни и один раз в день на 11 день. Увеличение толщины уха (ЕТ, толщина правого уха минус толщина левого уха) определяли приблизительно через 6 часов после обработки, мышей забивали и в биоптатах уха определяли активность миелопероксидазы (MPO). Результаты представлены в таблице 2.

а) Снижение веса селезенки и тимуса

Эти результаты показывают, что соединения настоящего изобретения являются такими же сильнодействующими, что и известные соединения сравнения, например гидрокортизон с его известными побочными эффектами, в то время как соединения настоящего изобретения хорошо переносятся и нетоксичны. Некоторые члены представленного класса соединений характеризуются очень низким всасыванием, что, таким образом, делает их особенно полезными для лечения различных кожных заболеваний. В общем, их можно вводить перорально, внутривенно, внутривентриально, интраназально, местно или трансдермально.

Настоящее изобретение также относится к способам получения желаемых соединений общей формулы I. Соединения формулы I предпочтительно получают с помощью стандартных приемов, детально описанных в научной литературе. В схеме 1 реакций, приведенной в конце описания, в общих чертах описаны способы получения.

Настоящие соединения, входящие в состав фармацевтических композиций, предназначены для лечения указанных выше заболеваний.

Требуемое количество соединения формулы I (обозначаемого далее как активный ингредиент), необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет, конечно, варьироваться в зависимости как от конкретного соединения, схемы введения, так и от млекопитающего, подвергаемого лечению. Подходящая доза соединения формулы I для системного введения составляет от 0,1 до 200 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительная доза составляет от 0,2 до 50 мг/кг веса тела млекопитающего при введении один или более раз в день.

Несмотря на то что можно вводить активный ингредиент как таковой в виде сырого соединения, предпочтительно представлять его в виде фармацевтической композиции. Выгодно, чтобы активный ингредиент составлял от 0,1% до 100 весовых % состава. Выгодно, чтобы единицы лекарственной формы состава содержали от 0,07 мг до 1 г активного ингредиента. При местном введении активный ингредиент предпочтительно составляет от 1% до 20 вес. % состава, но активный ингредиент может составлять и такую большую величину как 50%, вес/вес. Составы, которые подходят для назального или трансбуккального введения, могут включать от 0,1% до 20%, вес/вес, например около 2%, вес/вес, активного ингредиента.

Термином "единица лекарственной формы" обозначают одинарную, т.е. единичную дозу, которую можно ввести пациенту и с которой можно легко обращаться, легко упаковать, причем оставаясь физически и химически стабильной, единица лекарственной формы включает либо активный материал как таковой, либо его смесь с твердыми или жидкими фармацевтическими разбавителями или носителями.

Составы настоящего изобретения, как для ветеринарного, так и для медицинского применения, включают активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым для него носителем и другой(ие) необязательный(ые) терапевтический(ие) ингредиент(ы). Носитель (носители) должен быть "приемлемым", т.е. быть совместимым с другими ингредиентами состава и не являться вредным для применяющего его (их) пациента.

Составы включают те из них, которые подходят для перорального введения, введения в окологлазное пространство, ректального, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), чрезкожного, внутрисуставного, местного, интраназального или интритротического введения.

Составы могут быть выгодно представлены в виде единицы лекарственной формы и получены любым из способов, хорошо известным в фармакологии. Все способы включают процесс объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более дополнительных ингредиентов. В общем виде составы готовят путем единообразного или хорошо известного способа введения активного ингредиента в жидкий носитель или окончательно размельченный твердый носитель, или в их смесь, а затем, если это необходимо, формируют продукт в виде желаемого состава.

Составы настоящего изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в виде дискретных единиц, таких как капсулы, пакетики, таблетки или пастилки, каждая из которых содержит определенное количество активного ингредиента; в форме порошка или гранул; в форме раствора или суспензии в воде или в жидкости, не являющейся водой; или в форме масляно-водной или водно-масляной эмульсии. Активный ингредиент может также вводиться в болюсной форме, в форме

электуария или пасты.

Составы для ректального введения могут находиться в форме суппозиториев, включающих активный ингредиент и носитель, такой как масло какао, или вводиться в виде клизмы.

В составы, подходящие для парентерального введения, выгодно включать стерильные масляные или водные препараты активного ингредиента, которые предпочтительно являются изотоническими по отношению к крови реципиента.

Составы, подходящие для внутрисуставного введения, могут быть в форме стерильного водного препарата активного ингредиента, который может находиться в микрокристаллической форме, например в виде водной микрокристаллической суспензии. Для представления активного ингредиента как для внутрисуставного введения, так и для введения в окологлазное пространство можно также применять составы в форме липосом или биологически деградируемых полимерных систем.

Составы, подходящие для местного введения, включая обработку глаз, содержат жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, примочки, желе, компрессы, масляно-водные или водно-масляные эмульсии, такие как кремы, мази или пасты; или растворы или суспензии, такие как капли.

Составы, подходящие для введения в носовую или ротовую полость, содержат порошок, саморассеивающиеся и распыляемые составы, такие как аэрозоли и распылители.

Составы настоящего изобретения, кроме указанных выше ингредиентов, могут включать один или более дополнительных ингредиентов.

Составы могут дополнительно содержать другие терапевтически активные соединения, обычно применяемые для лечения указанных выше патологических состояний, например глюкокортикоиды, производные витамина D, антигистамины, антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF), антихолинэргические агенты, метилксантины, β -адренергические агенты, салицилаты, индометацин, флуфенамат, напроксен, тимегадин, соли золота, пеницилламин, агенты, снижающие холестерин сыворотки, ретиноиды, соли цинка, салицилазосульфациридин (салазопирин).

Изобретение будет далее описано с помощью следующих не ограничивающих его общих процедур, получений и примеров.

Примеры соединений I перечислены в таблице 3, в то время как соединения общей формулы II перечислены в таблице 4.

Все точки плавления являются неточными. Для ^1H и ^{13}C спектров ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (300 МГц) оценивали величины химического сдвига (δ), за исключением специально оговоренных случаев, для растворов дейтериохлороформа и гексадейтерийодиметилсульфоксида по отношению к внутренним стандартам тетраметилсилану (δ 0,00) или хлороформу ^1H ЯМР δ 7,25, ^{13}C ЯМР δ 76,81). Величины для мультиплета (m), либо определенные для дуплетов (d), триплетов (t), квартетов (q), либо

неопределенные даны для приблизительно средней точки, за исключением тех случаев, когда оценен интервал (s синглет, b - широкий пик). Хроматография проведена на силикагеле.

5 Общая процедура 1:

Взаимодействие соединений общей формулы III с соединениями общей формулы IVa или IVb до образования соединений общей формулы II

10 К раствору соединения общей формулы III (50 ммоль) и соединения общей формулы IVa или IVb (50 ммоль) в ДМСО (250 мл) добавляли трет-бутоксид калия (125 г, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, разводили водой (2,5 л) и подкисляли до pH 5-6 путем добавления уксусной кислоты (100 мл, 3 M) при энергичном перемешивании. Реакционную смесь охлаждали и перемешивали в течение 12 часов, отфильтровывали и промывали водой.

15 Преципитат сушили и очищали перекристаллизацией из подходящего растворителя, в результате чего получили соединение общей формулы II.

20 Общая процедура 2:

25 Взаимодействие соединений общей формулы III с соединениями общей формулы IVa или IVb до образования соединений общей формулы II

30 К раствору соединения общей формулы III (10 ммоль) и соединения общей формулы IVa или IVb (10 ммоль) в ДМСО (25 мл) добавляли трет-бутоксид калия (2,36 г, 21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов, разводили водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали для получения сырого продукта. Сырой продукт дополнительно очищали либо кристаллизацией, либо флэш-хроматографией для получения целевого соединения.

35 Общая процедура 3:

40 Восстановление соединений общей формулы II до соответствующих соединений общей формулы I с помощью обработки гидратом гидразина

45 К суспензии соединения общей формулы II (30 ммоль) в этаноле (300 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрат гидразина (99%, 3,0 мл, 60 ммоль) и 10% палладий на угле (3,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

50 Смесь фильтровали через Celite® и обрабатывали водой (1,0 л). Образованный преципитат отфильтровывали, промывали водой. Преципитат сушили и очищали перекристаллизацией из подходящего растворителя, в результате получая целевое соединение общей формулы I.

55 Общая процедура 4:

60 Восстановление соединений общей формулы II до соответствующих соединений общей формулы I путем обработки дигидратом двухлористого олова

Смесь соединения общей формулы II (5 ммоль) и дигидрата двухлористого олова (5,64 г, 25 ммоль) в абсолютном этаноле (50 мл) нагревали до 70°C в атмосфере аргона. Через 1 час исходный материал растворялся и раствору давали остыть до комнатной температуры и затем вливали в лед. Перед

экстракцией этилацетатом (3 x 100 мл) создавали слегка щелочной pH с помощью добавления насыщенного бикарбоната натрия (50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали для получения сырого продукта. Сырой продукт дополнительно очищали либо кристаллизацией, либо флэш-хроматографией для получения целевого соединения.

Общая процедура 5:

Сульфирование соединений общей формулы I (например, соединения 101) до соответствующих соединений общей формулы I (например, соединения 123) с помощью обработки различными алкил- или арилсульфонилхлоридами

К холодному (лед/вода) раствору 4-(2-аминофениламино)бензофенону (0,58 г, 2 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли этансульфонилхлорид (0,25 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 75 мин реакционную смесь вливали в ледяную воду. Преципитат отфильтровывали, промывали водой и диэтиловым эфиром для получения целевого соединения.

Общая процедура 6:

Алкилирование соединений общей формулы I (например, соединения 101) до соответствующих соединений общей формулы I (например, соединения 134) с помощью обработки алкилгалогенидом

Смесь

4-(2-аминофениламино)бензофенона (0,29 г, 1 ммоль), йодистого метила (0,1 мл, 1,7 ммоль) и карбоната калия (0,28 г, 2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь упаривали под вакуумом. Остаток экстрагировали этилацетатом (25 мл), фильтровали и упаривали для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией с использованием этилацетата/пентана 1:9 для получения целевого соединения.

Получение 1

4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 201)

Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: кристаллизация из этанола.

Т. пл.: 115-117°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,12 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,50-7,80 (м, 9H), 8,12 (дд, 1H), 9,37 (шир.с, 1H).

Получение 2

4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 202)

Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVb:

1-фтор-4-нитробензол

Т. пл.: 208-210°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7, 31 (д, 2H), 7,37 (д, 2H), 7,53-7,77 (м, 7H), 8,18 (д, 2H), 9,76 (с, 1H).

Получение 3

4-(4-метил-2-нитрофениламино)бензофен

он (соединение 203)

Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVa:

5 4-фтор-3-нитротолуол

Очистка: хроматография с использованием в качестве элюента этилацетата/пентана 3:7.

Т. пл.: 131-133°C.

10 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,34 (с, 3H), 7,25 (д, 2H), 7,47-7,75 (м, 9H), 7,93 (шир.с, 1H), 9,21 (шир.с, 1H).

Получение 4

4-(4-трифторметил-2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 204)

15 Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVa:

2-фтор-5-трифторметил-нитробензол

Т. пл.: 139-141°C.

20 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,50-7,90 (м, 11H), 8,40 (шир.д, 1H), 9,82 (шир.с, 1H).

Получение 5

4-(4-бензоилфениламино)-3-нитробензойная кислота (соединение 205)

25 Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVa:

4-фтор-3-нитробензойная кислота

Т. пл.: > 250°C (калиевая соль).

30 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): (калиевая соль) δ 7,36 (д, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,52-7,77 (м, 7H), 8,06 (дд, 1H), 8,53 (д, 1H), 9,44 (шир.с, 1H).

Получение 6

2-(4-бензоилфениламино)-5-нитробензонитрил (соединение 206)

35 Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVb:

2-фтор-5-нитробензонитрил

Очистка: кристаллизация из n-пропанола.

Т. пл.: 208-210°C.

45 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,45-7,85 (м, 10H), 8,31 (дд, 1H), 8,65 (д, 1H), 9,67 (шир.с, 1H).

Получение 7

2-(4-бензоилфениламино)-5-нитробензойная кислота (соединение 207)

Общая процедура 1

Исходное соединение III:

50 4-аминобензофенон

Исходное соединение IVb:

2-фтор-5-нитробензойная кислота

Т. пл.: 216-218°C.

55 ¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,45-7,90 (м, 10H), 8,26 (дд, 1H), 8,74 (д, 1H), 10,65 (шир.с, 1H), 14,0 (шир.с, 1H).

Получение 8

4-(2-метил-4-нитрофениламино)бензофенон (соединение 208)

60 Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-аминобензофенон

Исходное соединение IVb:

2-фтор-5-нитротолуол

Т. пл.: 207-209°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,38 (с, 3H), 7,31 (д, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,52-7,80 (м, 7H),

8,02 (дд, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,67 (шир.с, 1H).

Получение 9

2-фтор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 209)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-2'-фторбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:2.

Т. пл.: 131-132°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,94 (м, 1H), 7,17 (дд, 1H), 7,25-7,35 (м, 3H), 7,45-7,60 (м, 4H), 7,87 (м, 2H), 8,21 (дд, 1H), 9,51 (шир.с, 1H).

Получение 10

4-фтор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 210)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-4'-фторбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: кристаллизация из ацетона/воды.

Т. пл.: 148-150°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,92(м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,84 (м, 4H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (шир.с, 1H).

Получение 11

4-трет-бутил-4'-(2-нитрофениламино)бензо
фенон (соединение 211)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-4'-трет-бутилбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: кристаллизация из метанола.

Т. пл.: 189-194°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,38 (с, 9H), 6,90 (м, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,50 (м, 4H), 7,75 (д, 2H), 7,87 (д, 2H), 8,22 (дд, 1H), 9,53 (шир.с, 1H).

Получение 12

3-фтор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 212)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-3'-фторбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: кристаллизация из метанола.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,94 (м, 1H), 7,25-7,65 (м, 8H), 7,86 (д, 2H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

Получение 13

2-хлор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 213)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-2'-хлорбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 3:7.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,95 (м, 1H), 7,25-7,57 (м, 8H), 7,83 (д, 2H), 8,22 (дд, 1H), 9,49 (шир.с, 1H).

Получение 14

3-хлор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 214)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-3'-хлорбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

5

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,94 (м, 1H), 7,32-7,62 (м, 6H), 7,66 (д, 1H), 7,76 (шир.с, 1H), 7,86 (д, 2H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

Получение 15

10

2-метокси-4'-(2-нитрофениламино)бензоф
енон (соединение 215)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-2'-метоксибензофенон

Исходное соединение IVa:

15

1-фтор-2-нитробензол

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:2.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,76 (с, 3H), 6,94 (м, 1H), 7,05 (м, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,36 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,84 (д, 2H), 8,21 (дд, 1H), 9,50 (с, 1H).

20

Получение 16

3-диметиламино-4'-(2-нитрофениламино)б
ензофенон (соединение 216)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-3'-(диметиламино) бензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

30

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,00 (с, 6H), 6,92 (м, 2H), 7,04 (дд, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,50 (м, 2H), 7,89 (д, 2H), 8,21 (дд, 1H), 9,52 (шир.с, 1H).

35

Получение 17

4-хлор-4'-(2-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 217)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-4'-хлорбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

40

Очистка: кристаллизация из этилацетата/пентана 1:2.

Т. пл.: 157-158°C.

45

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,93 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,50 (м, 4H), 7,75 (д, 2H), 7,84 (д, 2H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

Получение 18

3-метил-4'-(2-нитрофениламино)бензофен
он (соединение 218)

Общая процедура 2

Исходное соединение III:

4-амино-3'-метилбензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-2-нитробензол

55

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.

Т. пл.: 86-87°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,43 (с, 3H), 6,92 (м, 1H), 7,30-7,65 (м, 8H), 7,87 (д, 2H), 8,22 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

60

Получение 19

3-нитро-4-(4-нитрофениламино)бензофено
н (соединение 219)

Общая процедура 1

Исходное соединение III:

4-амино-3-нитробензофенон

Исходное соединение IVa:

1-фтор-4-нитробензол

-7-

Очистка: кристаллизация из н-пропанола.
Т. пл.: 199-201°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,50-7,80 (м, 8H), 7,99 (дд, 1H), 8,25 (д, 2H), 8,44 (д, 1H), 9,98 (с, 1H).

Получение 20
4-(2-нитрофениламино)-4'-пентилбензофенон (соединение 220)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4-амино-4'-пентилбензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: кристаллизация из этилацетата.
Т. пл.: 93-95°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,92 (т, 3H), 1,40 (м, 4H), 1,73 (м, 2H), 3,01 (т, 2H), 6,92 (м, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,47 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,84 (д, 2H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

Получение 21
4-хлор-2-изопропилтио-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 221)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4'-амино-4-хлор-2-(изопропил-тио)бензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (д, 6H), 3,40 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,27 (м, 4H), 7,50 (м, 3H), 7,79 (д, 2H), 8,21 (дд, 1H), 9,49 (шир.с, 1H).

Получение 22
4-трифторметил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 222)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4-амино-4'-трифторметил-бензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.
Т. пл.: 122-123°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,96 (м, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,77 (д, 2H), 7,87 (м, 4H), 8,23 (дд, 1H), 9,52 (с, 1H).

Получение 23
3,4,5-триметокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 223)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4'-амино-3,4,5-триметокси-бензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: растирание из этилацетата/пентана 1:2.
Т. пл.: при возгонке 180-191°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,4, 152,9, 143,3, 142,0, 140,4, 135,7, 135,0, 133,4, 132,8, 132,0, 126,8, 120,9, 119,5, 117,2, 107,6, 61,0, 56,4.

Получение 24
4-(N-метил-2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 224)
Общая процедура 6, но с использованием 5 ммоль метилиодида
Исходное соединение: 201
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,09 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,68-7,57 (м, 7H), 7,52 (м, 2H), 6,65 (м, 2H), 3,34 (с, 3H).

Получение 25
2-метил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 225)
Общая процедура 2
Исходное соединение III: 4
-амино-2'-метилбензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
Т. пл.: 87-90°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,0, 144,0, 140,2, 138,7, 136,5, 135,6, 135,2, 133,3, 132,1, 131,0, 130,1, 128,1, 126,8, 125,3, 120,8, 119,6, 117,4, 19,9.

Получение 26
2,4-дихлор-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 226)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4'-амино-2,4-дихлорбензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,6, 144,9, 139,6, 137,1, 136,5, 135,6, 132,3, 132,1, 131,6, 130,0, 127,2, 126,8, 120,4, 120,1, 117,7.

Получение 27
3,4-этилендиокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 227)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4'-амино-3,4-этилендиокси-бензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
Т. пл.: 145-147°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,9, 147,6, 143,2, 142,9, 140,8, 135,7, 134,8, 133,9, 131,9, 131,1, 126,8, 124,2, 121,2, 119,6, 119,2, 117,1, 117,0, 64,7, 64,2.

Получение 28
2,4'-дихлор-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 228)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4-амино-2,4'-дихлорбензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
Т. пл.: 140-142°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,3, 142,5, 140,2, 140,2, 135,8, 135,2, 135,1, 133,6, 133,2, 131,4, 131,1, 129,0, 126,9, 123,0, 120,0, 119,7, 117,0.

Получение 29
4-(2-нитрофениламино)-4'-(1-метилбутилокси)бензофенон (соединение 229)
Общая процедура 2
Исходное соединение III:
4-амино-4'-(1-метилбутилокси) бензофенон
Исходное соединение IVa:
1-фтор-2-нитробензол
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,1, 162,1, 142,7, 140,9, 135,7, 134,7, 134,3, 132,4, 131,8, 129,8, 126,8, 121,3, 119,1, 117,0, 115,0, 73,9, 38,5, 19,7, 18,7, 14,0.

Получение 30

2,3-диметокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 230)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-2,3-диметокси-бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:1.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,6, 152,8, 146,7, 144,0, 140,2, 135,6, 135,1, 134,2, 133,1, 132,0, 126,8, 124,2, 120,7, 120,3, 119,5, 117,4, 114,2, 61,8, 56,0.
 Получение 31
 3-бутоксид-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 231)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3'-бутоксидбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,1, 159,2, 143,4, 140,5, 139,0, 135,7, 135,0, 133,3, 132,1, 129,2, 126,8, 122,3, 121,0, 119,4, 119,0, 117,2, 115,0, 68,0, 31,3, 19,2, 13,9.
 Получение 32
 4-(2-нитрофениламино)-3'-(трифторметил)бензофенон (соединение 232)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3'-(трифторметил)бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2 с последующим растиранием в диэтиловом эфире.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,7, 144,1, 140,0, 138,6, 135,7, 135,4, 132,9, 132,2, 132,1, 131,0, 129,0, 128,7, 126,9, 126,5, 123,7, 120,8, 119,8, 117,4.
 Получение 33
 3,5-дихлор-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 233)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-3,5-дихлорбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,2, 144,4, 140,5, 139,8, 135,6, 135,5, 135,3, 132,2, 131,9, 131,6, 127,9, 126,9, 120,6, 119,9, 117,5.
 Получение 34
 4-бензилокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 234)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-4'-бензилоксибензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,9, 162,1, 142,6, 140,6, 136,0, 135,4, 134,6, 133,8, 132,1, 131,6, 130,3, 128,5, 128,0, 127,3, 126,6, 121,0, 119,0, 116,8, 114,3, 70,0.
 Получение 35

4-этоксид-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 235)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-4'-этоксидбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: растирание в диэтиловом эфире/пентане 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,1, 162,6, 142,8, 140,8, 135,7, 134,8, 134,2, 132,4, 131,8, 130,0, 126,8, 121,3, 119,1, 117,0, 114,1, 63,8, 14,7.
 Получение 36
 4-(2-хлор-4-нитрофениламино)бензофенон (соединение 236)
 Общая процедура 1
 Исходное соединение III:
 4-аминобензофенон
 Исходное соединение IVb:
 1-хлор-2-фтор-5-нитробензол
 Очистка: растирание в этаноле.
 Т. пл.: 214-218°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,08 (шир.с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,11 (дв.д, 1H), 7,83-7,63 (м, 5H), 7,57 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,43 (д, 2H).
 Получение 37
 3-метокси-4-метил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 237)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-3-метокси-4-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: растирание в метаноле.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,2, 157,9, 143,2, 140,6, 136,5, 135,7, 134,9, 133,7, 132,3, 132,0, 130,0, 126,8, 123,0, 121,1, 119,3, 117,1, 110,5, 55,5, 16,5.
 Получение 38
 2-хлор-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 238)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3-хлорбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4 с последующей кристаллизацией из метанола.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,5, 142,2, 140,5, 136,8, 135,8, 134,9, 134,2, 133,6, 133,2, 131,1, 130,1, 128,6, 126,9, 123,2, 120,1, 119,5, 116,9.
 Получение 39
 4-метокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 239)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-4'-метоксибензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: кристаллизация из этилацетата.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,1, 163,2, 142,8, 140,8, 135,7, 134,8, 134,1, 132,4, 131,8, 130,3, 126,8, 121,3, 119,2, 117,0, 113,6, 55,5.
 Получение 40
 3-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 240)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол

Очистка: кристаллизация из этанола.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 5,6, 141,7, 141,4, 137,8, 135,7, 134,3, 134,1, 133,4, 132,3, 131,7, 129,9, 129,4, 128,3, 126,8, 121,9, 118,7, 116,8, 18,1.
 Получение 41
 4-(2-нитрофениламино)-2'-фенилбензофенон (соединение 241)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-фенилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,2, 143,4, 141,0, 140,4, 140,2, 138,9, 135,5, 135,0, 133,3, 131,8, 130,4, 130,0, 129,1, 128,7, 128,3, 127,4, 127,2, 126,8, 120,7, 119,4, 117,2.
 Получение 42
 4-(2-нитрофениламино)-3'-фенилбензофенон (соединение 242)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3'-фенилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: кристаллизация из смеси хлороформ/метанол.
 Т. пл.: 142-145°C.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,2, 143,5, 141,4, 140,4, 140,2, 138,4, 135,6, 135,0, 133,1, 132,2, 130,9, 128,9, 128,8, 128,6, 128,4, 127,8, 127,2, 126,8, 120,9, 119,5, 117,2.
 Получение 43
 2-хлор-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 243)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9 и затем метиленхлорида/пентана 2:1.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,4, 142,7, 140,1, 139,0, 137,6, 135,8, 135,1, 134,7, 134,0, 132,2, 131,8, 131,7, 130,6, 126,9, 125,6, 123,0, 119,8, 119,7, 117,1, 20,9.
 Получение 44
 3-циано-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 244)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3'-цианобензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:3.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,8, 144,4, 139,8, 138,9, 135,7, 135,5, 135,2, 133,6, 133,2, 132,2, 131,6, 129,5, 126,9, 120,7, 120,0, 118,0, 117,5, 112,8.
 Получение 45
 4-(2-нитрофениламино)-4'-фенилбензофенон (соединение 245)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-4'-фенилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: растирание в диэтиловом эфире с последующей хроматографией с применением в качестве элюента

этилацетата/пентана 1:8.
¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 193,7, 145,4, 143,6, 139,0, 138,0, 137,6, 136,4, 135,4, 131,7, 130,5, 130,0, 129,0, 128,2, 126,9, 126,6, 126,1, 121,2, 120,4, 118,6.
 5 Получение 46
 2-метил-4'-(4-нитрофениламино)бензофенон (соединение 246)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVb:
 1-фтор-4-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4 и затем 1:2.
 15 ¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,3, 147,8, 145,2, 141,2, 138,9, 136,3, 132,4, 132,0, 131,0, 130,1, 128,0, 126,0, 125,3, 118,0, 116,2, 19,8.
 Получение 47
 2-гидрокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 247)
 20 К охлажденному (-78°C) раствору 2-метокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенона (соединение 215, 0,35 г, 1 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) в атмосфере аргона добавляли при перемешивании трибромид бора (0,1 мл, 1 ммоль). Температуре реакционной смеси давали дойти до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали для получения целевого соединения.
 Т. пл.: 189-193°C.
 35 ¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 199,8, 163,1, 143,1, 140,5, 136,2, 135,7, 135,0, 133,6, 133,2, 131,4, 126,9, 121,2, 119,4, 119,2, 118,7, 118,5, 117,1.
 Получение 48
 2-этил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 248)
 40 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-этилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 45 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента диэтилового эфира/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,1, 144,1, 142,8, 140,1, 138,5, 135,6, 135,2, 133,4, 132,2, 130,2, 129,4, 128,0, 126,8, 125,2, 120,7, 119,6, 117,4, 26,4, 15,9.
 Получение 49
 4-(2-нитрофениламино)-2'-(феноксиметил)бензофенон (соединение 249)
 55 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-(феноксиметил)бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
 60 ¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,1, 158,4, 144,0, 140,2, 137,7, 136,7, 135,6, 135,2, 133,1, 132,2, 130,6, 129,4, 128,7, 128,6, 127,3, 126,8, 121,0, 120,7, 119,6, 117,4, 114,7, 67,5.
 Получение 50
 2-бром-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон

н (соединение 250)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-бромбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,2, 144,6, 140,8, 139,8, 135,6, 135,5, 133,2, 132,3, 131,6, 131,1, 128,9, 127,3, 126,8, 120,5, 119,9, 119,5, 117,6.
 Получение 51
 2,3,5,6-тетраметил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 251)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-2,3,5,6-тетраметил-бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента метилхлорида/пентана 1:2 и затем 1:1.
 Т. пл.: 211-213°C.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 200,0, 144,3, 140,0, 139,9, 135,6, 135,3, 134,2, 133,2, 131,8, 131,5, 129,7, 126,8, 120,8, 119,7, 117,5, 19,5, 16,3.
 Получение 52
 3-метокси-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 252)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-3-метокси-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента метилхлорида/пентана 2:3.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,1, 150,2, 139,2, 138,9, 136,3, 136,1, 135,3, 134,3, 132,5, 130,9, 130,0, 128,0, 126,8, 125,2, 119,7, 117,8, 116,6, 111,2, 56,1, 19,8.
 Получение 53
 2',3-диметил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 253)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2',3-диметилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,5, 142,4, 141,0, 138,8, 136,5, 135,7, 134,6, 134,0, 133,3, 131,3, 131,0, 130,1, 129,5, 128,2, 126,8, 125,2, 121,3, 119,0, 117,0, 19,9, 18,0.
 Получение 54
 2-аллилокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 254)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 2-аллилокси-4'-аминобензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,0, 156,2, 143,5, 140,6, 135,6, 135,0, 134,0, 132,5, 131,9, 131,7, 129,7, 129,3, 126,8, 120,9, 119,3, 117,2, 116,9, 112,8, 69,0.
 Получение 55
 2-метокси-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 255)

Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-метокси-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,9, 160,2, 144,0, 140,8, 139,9, 137,4, 135,6, 134,8, 132,9, 131,1, 130,5, 129,3, 126,8, 125,4, 125,2, 119,2, 117,3, 113,5, 105,6, 55,9, 20,5.
 Получение 56
 2-трет-бутокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 256)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2'-трет-бутоксibenзофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:10.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,1, 153,6, 143,4, 140,6, 135,6, 134,9, 134,8, 134,2, 131,8, 131,3, 129,7, 126,8, 123,0, 122,8, 120,9, 119,2, 117,2, 80,3, 28,8.
 Получение 57
 2-хлор-4-(2-нитрофениламино)-2'-(трифторметил)бензофенон (соединение 257)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2'-(трифторметил)бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
 Т. пл.: 125-127°C.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,0, 144,4, 139,2, 135,8, 135,7, 134,3, 131,6, 131,1, 130,6, 128,8, 128,3, 127,0, 126,9, 123,6, 122,5, 120,5, 118,5, 117,8.
 Получение 58
 3-аллил-2-гидрокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 258)
 2-аллилокси-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 254, 1,57 г, 4,2 ммоль) нагревали до 220°C в атмосфере аргона. Спустя 4 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Сырой продукт очищали хроматографией с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:8 для получения целевого соединения.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 200,1, 161,1, 143,0, 140,6, 136,3, 136,1, 135,7, 135,0, 133,8, 131,4, 129,5, 126,9, 121,2, 119,4, 118,7, 118,2, 117,1, 116,1, 33,6.
 Получение 59
 2'-хлор-4-метокси-2,6-диметил-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 259)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-2'-хлор-4-метокси-2,6-диметилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9 и затем 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,2, 160,1, 143,7, 139,5, 137,2, 135,7, 135,6, 135,2, 133,6, 133,0, 126,9, 123,0, 120,2, 118,9, 117,6, 113,4, 55,2, 20,2.
 Получение 60
 2-хлор-2'-метил-4-(2-нитро-4-метилфенила

мино)бензофенон соединение 260)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2'-метил-бензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-4-метил-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9 и затем 1:4.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,4, 143,3, 138,8, 137,8, 137,5, 136,9, 135,4, 134,1, 134,0, 132,3, 131,7, 131,6, 130,5, 130,1, 126,3, 125,5, 122,2, 118,8, 117,6, 20,8, 20,3.
 Получение 61
 2-хлор-2'-метил-4-(4-нитрофениламино)бензофенон (соединение 261)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVb:
 1-фтор-4-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 148,4, 144,7, 144,7, 139,9, 138,0, 137,4, 132,7, 132,7, 131,6, 131,5, 131,2, 129,8, 126,0, 125,9, 119,3, 116,5, 116,0, 20,2.
 Получение 62
 2-хлор-2'-метокси-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 262)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2'-метоксибензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента метилхлорида/пентана 3:1.
 Т. пл.: 111-114°C.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ EO 193,6, 158,8, 142,1, 140,5, 135,9, 135,8, 134,9, 133,9, 133,5, 131,7, 131,1, 128,3, 126,8, 123,0, 120,8, 119,9, 119,5, 117,0, 111,8, 55,8.
 Получение 63
 2'-хлор-2,4,5-трифтор-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 263)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4'-амино-2-хлор-2,4,5-трифторбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:8.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 185,1, 155,2, 147,9, 147,1, 144,8, 138,9, 136,1, 135,7, 135,4, 133,6, 131,4, 126,9, 122,1, 120,7, 119,9, 119,4, 118,6, 118,0, 111,6.
 Получение 64
 2-хлор-2',6'-диметил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 264)
 Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-2',6'-диметилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,3, 144,1, 140,3, 139,2, 135,8, 135,7, 135,6, 134,6, 134,0, 131,6, 129,2, 127,9, 126,9, 123,0, 120,4, 118,6, 117,8, 19,6.
 Получение 65
 2-хлор-4'-фтор-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 265)

Общая процедура 2
 Исходное соединение III:
 4-амино-2-хлор-4'-фтор-2'-метилбензофенон
 Исходное соединение IVa:
 1-фтор-2-нитробензол
 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:10.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,0, 162,4, 142,9, 142,8, 140,1, 135,8, 135,2, 134,7, 133,8, 133,8, 133,4, 131,9, 126,9, 123,0, 119,8, 119,7, 118,7, 117,1, 112,6, 21,2.
 Получение 66
 4-(5-гидрокси-2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 266)
 Общая процедура 1
 Исходное соединение III:
 4-аминобензофенон
 Исходное соединение IVa:
 3-фтор-4-нитрофенол
 Очистка: растирание в этаноле.
 Т. пл.: 235-238°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,94 (шир. с, 1H), 9,64 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,84-7,63 (м, 5H), 7,57 (м, 2H), 7,47 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,47 (дв.д, 1H).
 Пример 1
 4-(2-Аминофениламино)бензофенон (соединение 101)
 Общая процедура 3
 Исходное соединение II: 201
 Т. пл.: 115-116°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,67 (шир. с, 2H), 5,74 (шир.с, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,05-7,16 (м, 2H), 7,40-7,60 (м, 3H), 7,70-7,80 (м, 4H).
 Пример 2
 4-(4-Аминофениламино)бензофенон (соединение 102)
 Общая процедура 3
 Исходное соединение II: 202
 Т. пл.: 152-154°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 4,98 (шир.с, 2H), 6,58 (д, 2H), 6,79 (д, 2H), 6,90 (д, 2H), 7,50-7,65 (м, 7H), 8,41 (шир.с, 1H).
 Пример 3
 4-(2-Амино-4-метилфениламино)бензофенон (соединение 103)
 Общая процедура 3
 Исходное соединение II: 203
 Т. пл.: 153-155°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,19 (с, 3H), 4,78 (шир.с, 2H), 6,40 (дв.д, 1H), 6,60 (шир.с, 1H), 6,67 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,45-7,65 (м, 7H), 7,98 (шир. с, 1H).
 Пример 4
 4-(2-Амино-4-трифторметилфениламино)бензофенон (соединение 104)
 Общая процедура 3
 Исходное соединение II: 204
 Т. пл.: 184-186°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 5,37 (шир.с, 2H), 6,88 (м, 3H), 7,09 (шир.д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,50-7,70 (м, 7H), 8,20 (шир.с, 1H).
 Пример 5
 3-Амино-4-(4-бензоилфениламино)бензойная кислота (соединение 105)
 Общая процедура 3
 Исходное соединение II: 205
 Очистка: кристаллизация из смеси воды и уксусной кислоты.
 Т. пл.: 205-207°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 5,17 (шир, 2H),

6,92 (д, 2H), 7,19 (м, 2H), 7,43 (шир.с, 1H), 7,50-7,65 (м, 8H), 8,23 (шир.с, 1H).

Пример 6

5-Дмино-2-(4-бензоилфениламино)бензони
трил (соединение 106)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 206

Т. пл.: 168-170°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 5,56 (шир.с, 2H), 6,75 (д, 2H), 6,91 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,50-7,70 (м, 7H), 8,63 (шир.с, 1H).

Пример 7

5-Амино-2-(4-бензоилфениламино)бензойн
ая кислота (соединение 107)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 207

Очистка: кристаллизация из этанола.

Т. пл.: 222-223°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 6,81 (дв.д, 1H), 6,97 (д, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,50-7,70 (м, 7H), 7,60 (б, 3H), 8,86 (шир.с, 1H).

Пример 8

4-(4-Амино-2-метилфениламино)бензофен
он (соединение 108)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 208

Т. пл.: 140-142°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,03 (с, 3H), 4,99 (шир.с, 2H), 6,43 (дв.д, 1H), 6,50 (м, 1H), 6,56 (д, 2H), 6,84 (д, 1H), 7,45-7,65 (м, 7H), 8,07 (с, 1H).

Пример 9

4-(2-Аминофениламино)-2'-фторбензофен
он (соединение 109)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 209

Т. пл.: 153-154°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,83 (шир.с, 2H), 5,74 (шир.с, 1H), 6,68 (д, 2H), 6,78 (м, 2H), 7,05-7,25 (м, 4H), 7,45 (м, 2H), 7,72 (д, 2H).

Пример 10

4-(2-Аминофениламино)-4'-фторбензофен
он (соединение 110)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 210

Очистка: растирание в диэтиловом эфире

Т. пл.: 135-136°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,79 (шир. с, 2H), 5,73 (шир.с, 1H), 6,69 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,07-7,17 (м, 4H), 7,65-7,80 (м, 4H).

Пример 11

4-(2-Аминофениламино)-4'-трет-бутилбенз
офенон (соединение 111)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 211

Очистка: хроматография с применением в
качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

Т. пл.: 183-185°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,34 (с, 9H), 3,81 (с, 2H), 5,80 (шир.с, 1H), 6,68 (д, 2H), 6,77 (м, 2H), 7,05-7,15 (м, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,74 (д, 2H).

Пример 12

4-(2-Аминофениламино)-3'-фторбензофен
он (соединение 112)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 212

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 115-116°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,80 (шир. с, 2H), 5,73 (шир.с, 1H), 6,70 (д, 2H), 6,75-6,85

(м, 2H), 7,07-7,27 (м, 3H), 7,35-7,52 (м, 3H), 7,70 (д, 2H).

Пример 13

4-(2-Аминофениламино)-2'-хлорбензофено
н (соединение 113)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 213

Т. пл.: 182-183°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,77 (шир. с, 2H), 5,75 (шир.с, 1H), 6,66 (д, 2H), 6,72-6,85 (м, 2H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,30-7,45 (м, 4H), 7,66 (д, 2H).

Пример 14

4-(2-Аминофениламино)-3'-хлорбензофено
н (соединение 114)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 214

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 107-108°C (возгоняется).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,00 (шир. с, 2H), 5,73 (шир.с, 1H), 6,70 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,07-7,17 (м, 2H), 7,37 (т, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,70 (м, 3H).

Пример 15

4-(2-Аминофениламино)-2'-метоксибензоф
енон (соединение 115)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 215

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,72 (с, 3H), 3,77 (шир.с, 2H), 5,57 (шир.с, 1H), 6,63 (д, 2H), 6,77 (м, 2H), 6,95-7,15 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,68 (д, 2H).

Пример 16

4-(2-Аминофениламино)-3'-(диметиламино)
бензофенон (соединение 116)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 216

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,96 (с, 6H), 3,79 (шир.с, 2H), 5,69 (шир.с, 1H), 6,68 (д, 2H), 6,75-6,90 (м, 3H), 7,00 (шир.д, 1H), 7,05-7,16 (м, 3H), 7,26 (д, 1H), 7,76 (д, 2H).

Пример 17

4-(2-Аминофениламино)-4'-хлорбензофено
н (соединение 117)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 217

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 164-167°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,80 (шир. с, 2H), 5,60 (шир.с, 1H), 6,70 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,07-7,17 (м, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,65-7,75 (м, 4H).

Пример 18

4-(2-Аминофениламино)-3'-метилбензофен
он (соединение 118)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 218

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 119-120°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,39 (с, 3H), 3,80 (шир.с, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 6,70 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,05-7,17 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 2H), 7,72 (д, 2H).

Пример 19

3-Амино-4-(4-аминофениламино)бензофен
он (соединение 119)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 219

Т. пл.: 151-153°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 4,92 (с, 2H), 4,96 (шир.с, 2H), 6,58 (д, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,89 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,45-7,65 (м, 5H).

Пример 20
4-(2-Аминофениламино)-4'-н-пентилбензо
фенон (соединение 120)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 220
Очистка: хроматография с применением в
качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,91 (т, 3H),
1,30-1,50 (м, 4H), 1,70 (м, 2H), 2,99 (т,
2H), 3,80 (шир. с, 2H), 5,70 (шир.с, 1H),
6,70 (д, 2H), 6,75-6,85 (м, 2H), 7,05-7,20
(м, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,66 (д, 2H), 7,71 (д, 2H).
Пример 21
4'-(2-Аминофениламино)-4-хлор-2-(изопро
пилтио)бензофенон (соединение 121)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 221
Очистка: хроматография с применением в
качестве элюента этилацетата/пентана 1:3.
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,21 (д, 6H), 3,38
(м, 1H), 3,77 (шир.с, 2H), 5,80 (шир. с,
1H), 6,65 (д, 2H), 6,72-6,85 (м, 2H),
7,05-7,15 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,45
(шир.с, 1H), 7,63 (д, 2H).
Пример 22
4-(2-Аминофениламино)-4'-(трифтомметил
)бензофенон (соединение 122)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 222
Очистка: хроматография с применением в
качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
Т. пл.: 83-85°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,80 (шир.с, 2H),
5,76 (шир.с, 1H), 6,65-6,85 (м, 4H), 7,12
(м, 2H), 7,65-7,85 (м, 6H).
Пример 23
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)этансу
льфаамида (соединение 123)
Общая процедура 5
Исходное соединение I: 101
Т. пл.: 174-175°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,12 (т, 3H), 3,01
(кв, 2H), 6,96 (д, 2H), 7,15 (дв. т, 1H),
7,24 (дв.т, 1H), 7,42 (дв.т, 2H), 7,50-7,70
(м, 7H), 8,17 (с, 1H), 9,03 (шир.с, 1H).
Пример 24
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)бензол
сульфонамид (соединение 124)
Общая процедура 5
Исходное соединение I: 101
Т. пл.: 175-177°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 6,69 (д, 2H), 7,03
(т, 1H), 7,15-7,45 (м, 6H), 7,53-7,70 (м,
9H), 7,99 (с, 1H), 9,59 (с, 1H).
Пример 25
N-(4-(4-бензоилфениламино)фенил)метан
сульфонамид (соединение 125)
Общая процедура 5
Исходное соединение I: 101
Т. пл.: 179-180°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,96 (с, 3H), 7,05
(д, 2H), 7,20 (с, 4H), 7,50-7,70 (м, 7H),
8,86 (с, 1H), 9,54 (шир.с, 1H).
Пример 26
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)метан
сульфонамид (соединение 126)
Общая процедура 5
Исходное соединение I: 101
Т. пл.: 146-148°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,92 (с, 3H), 6,99
(д, 2H), 7,17 (дв.т, 1H), 7,25 (дв.т, 1H),
7,43 (м, 2H), 7,50-7,70 (м, 7H), 8,17 (с,
1H), 9,03 (шир.с, 1H).

Пример 27
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-4-тол
улсульфонамид (соединение 127)
Общая процедура 5
Исходное соединение I: 101
Т. пл.: 194-195°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,10 (с, 3H), 6,62
(д, 2H), 7,00-7,70 (м, 15H), 7,95 (с, 1H),
9,47 (шир.с, 1H).
Пример 28
1-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-3-фен
илмочевина (соединение 128)
К раствору
4-(2-аминофениламино)бензофенона
(соединение 101, 0,58 г, 2 ммоль) в толуоле
(10 мл) добавляли фенилизоционат (0,22 мл,
2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в
течение 20 часов в паровой бане. После
охлаждения реакционной смеси до комнатной
температуры образовавшийся осадок
собирали фильтрацией и промывали
толуолом. Сырой продукт растворяли в
горячем изопропиловом спирте и
кристаллизовали с помощью добавления
воды для получения целевого соединения.
Т. пл.: 154-156°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 6,79 (д, 2H), 6,95
(т, 1H), 7,06 (дв.т, 1H), 7,20 (дв. т, 1H),
7,24 (м, 3H), 7,43 (д, 2H), 7,47 (м, 2H),
7,66 (м, 5H), 8,09 (дв.д, 1H), 8,18 (с, 1H),
8,35 (с, 1H), 9,21 (с, 1H).
Пример 29
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)ацета
мид (соединение 129)
4-(2-Аминофениламино)бензофенон
(соединение 101, 0,58 г, 2 ммоль) растворяли
в уксусном ангидриде (10 мл) и раствор
перемешивали при комнатной температуре в
течение 3 часов. Осадок, который
образовался за 75 мин, отфильтровывали и
промывали водой для получения целевого
соединения.
Т. пл.: 155-157°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,03 (с, 3H), 6,90
(д, 2H), 7,07-7,20 (м, 2H), 7,36 (дв.д, 1H),
7,50-7,70 (м, 8H), 8,17 (с, 1H), 9,45 (шир.с, 1H).
Пример 30
Оксим
4-(2-аминофениламино)бензофенона
(соединение 130)
К раствору
4-(2-аминофениламино)бензофенона
(соединение 101, 0,58 г, 2 ммоль) и
гидрохлорида гидроксилamina (0,42 г, 6
ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли ацетат
натрия (0,49 г, 6 ммоль). Реакционную смесь
нагревали с обратным холодильником в
течение 30 часов, охлаждали до комнатной
температуры, фильтровали и упаривали под
вакуумом. Остаток обрабатывали водой (10
мл) и разбавленной гидроокисью аммония (5
мл). Образовавшийся осадок
отфильтровывали, промывали водой и
сушили для получения соединения,
указанного в заголовке.
Т. пл.: 89-91°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 4,75 (шир.с, 1H),
4,79 (шир.с, 1H), 6,50-7,50 (м, 14H), 10,8
(с, 0,5H), 11,10 (шир.с, 0,5H).
Пример 31
О-метилоксим
4-(2-аминофениламино)бензофенона
(соединение 131)

К раствору 4-(2-аминофениламино)бензофенона (соединение 101, 0,29 г, 1 ммоль) и гидрохлорида О-метилгидроксиламина (0,30 г, 3,5 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли ацетат натрия (0,30 г, 4 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 25 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток обрабатывали разведенной гидроокисью аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и подкисляли соляной кислотой в диэтиловом эфире. Гидрохлорид соединения, указанного в заголовке, немедленно преципитировал. Осадок растирали в этилацетате и промывали диэтиловым эфиром для получения целевого соединения в виде гидрохлорида.

Т. пл.: 186-187°C (в виде гидрохлорида).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) (в виде гидрохлорида) δ 3,88+3,82 (2с, 3Н), 6,90-7,50 (м, 13Н), 8,61 (шир.с, 3Н), 9,75 (оч.шир.с, 1Н).

Пример 32

Этил

N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)карбамат (соединение 132)

Общая процедура 6, но с заменой йодистого метила этилхлорформиатом

Исходное соединение I: 101

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4

Т. пл.: 112-114°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,20 (т, 3Н), 4,09 (кв, 2Н), 6,87 (д, 2Н), 7,13 (м, 2Н), 7,32 (м, 1Н), 7,50-7,70 (м, 8Н), 8,20 (с, 1Н), 8,75 (с, 1Н).

Пример 33

Этил

2-(2-(4-бензоилфениламино)фениламино)ацетат (соединение 133)

Общая процедура 6, но с заменой йодистого метила этилбромацетатом

Исходное соединение I: 101

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 3:7.

Т. пл.: 152-156°C (в виде гидрохлорида).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) (в виде гидрохлорида) δ 1,18 (т, 3Н), 3,96 (с, 2Н), 4,10 (кв, 2Н), 6,58 (д, 1Н), 6,65-6,80 (м, 3Н), 7,07 (м, 2Н), 7,45-7,65 (м, 7Н), 7,70 (оч. шир. с, 3Н).

Пример 34

4-(2-(метиламино)фениламино)бензофенон (соединение 134)

Общая процедура 6

Исходное соединение I: 101

Т. пл.: 131-133°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,72 (д, 3Н), 5,06 (кв, 1Н), 6,55-6,72 (м, 4Н), 7,08 (м, 2Н), 7,45-7,65 (м, 7Н), 8,02 (с, 1Н).

Пример 35

4-(2-(диметиламино)фениламино)бензофенон (соединение 135)

Общая процедура 6, но при использовании 5 ммоль метилйодида.

Исходное соединение I: 101

Т. пл.: 99-101°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 2,63 (с, 6Н), 6,95-7,12 (м, 5Н), 7,27 (дв.д, 1Н),

7,50-7,67 (м, 7Н), 8,18 (с, 1Н).

Пример 36

4'-(2-аминофениламино)-3,4,5-триметоксибензофенон (соединение 136)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 223

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4 и затем 1:1.

Т. пл.: сублимируется при 60°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,3, 152,8, 150,0, 142,8, 141,2, 134,0, 132,7, 127,8, 127,4, 126,8, 125,9, 119,1, 116,4, 113,2, 107,3, 61,0, 56,3.

Пример 37

N-(2-аминофенил)-N-метил-4-аминобензофенон (соединение 137)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 224

Очистка: кристаллизация из диэтилового эфира в виде гидрохлорида.

Т. пл.: 169-172°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,5-5,5 (шир.с, 3Н), 7,63 (м, 4Н), 7,52 (м, 2Н), 7,36 (шир.д, 2Н), 7,23 (м, 3Н), 6,64 (д, 2Н), 3,26 (с, 3Н).

Пример 38

4-(2-аминофениламино)-2'-метилбензофенон (соединение 138)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 225

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 168-170°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,0, 150,5, 142,8, 139,7, 135,8, 132,7, 130,6, 129,4, 128,1, 127,6, 127,4, 126,8, 125,6, 125,1, 119,1, 116,3, 113,2, 19,7.

Пример 39

4'-(2-аминофениламино)-3,4-этилендиоксибензофенон (соединение 139)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 227

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

Т. пл.: 168-170°C.

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 192,0, 150,7, 146,4, 143,6, 142,8, 131,9, 131,6, 125,9, 125,6, 124,9, 123,0, 118,1, 116,6, 116,3, 115,4, 112,4, 64,3, 63,9.

Пример 40

4-(2-аминофениламино)-2,4'-дихлорбензофенон (соединение 140)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 228

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,7, 149,2, 142,9, 139,3, 136,3, 134,1, 132,3, 131,4, 128,7, 127,7, 127,4, 126,9, 125,4, 119,2, 116,4, 115,1, 112,0.

Пример 41

4'-(2-аминофениламино)-2,4-дихлорбензофенон (соединение 141)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 226

Очистка: растирание в диэтиловом эфире.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,3, 151,1, 142,8, 137,8, 135,8, 132,7, 132,1, 129,8, 129,8, 127,7, 127,0, 126,9, 126,7, 125,3, 119,1, 116,4, 113,3.

Пример 42

4-(2-аминофениламино)-4'-(1-метилбутилокси)бензофенон (соединение 142)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 229
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,2, 161,4, 149,5, 142,8, 132,5, 132,1, 130,7, 128,5, 127,2, 126,6, 126,2, 119,1, 116,3, 114,8, 113,2, 73,7, 38,5, 19,7, 18,7, 14,0.
Пример 43
4-(2-аминофениламино)-3'-(трифторметил)бензофенон (соединение 143)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 232
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,6, 150,5, 142,9, 139,6, 132,9, 132,6, 130,7, 128,7, 127,9, 127,6, 127,0, 126,9, 126,2, 125,6, 123,8, 119,2, 116,4, 113,3.
Пример 44
4'-(2-аминофениламино)-2,3-диметоксибензофенон (соединение 144)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 230
Очистка: кристаллизация из метанола.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,3, 152,7, 150,4, 146,5, 142,8, 135,1, 132,6, 128,1, 127,3, 126,8, 125,7, 123,9, 120,3, 119,1, 116,3, 113,6, 113,1, 61,8, 55,9.
Пример 45
4-(2-аминофениламино)-3'-бутоксibenзофенон (соединение 145)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 231
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,1, 159,0, 150,0, 142,8, 140,1, 132,8, 129,0, 127,9, 127,3, 126,8, 125,9, 122,0, 119,1, 118,3, 116,4, 114,8, 113,2, 67,9, 31,3, 19,2, 13,8.
Пример 46
4-(2-аминофениламино)-4'-этоксibenзофенон (соединение 146)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 235
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,2, 162,0, 149,5, 142,8, 132,5, 132,0, 131,0, 128,5, 127,2, 126,6, 126,2, 119,1, 116,3, 113,8, 113,2, 63,7, 14,7.
Пример 47
4'-(2-аминофениламино)-3,5-дихлорбензофенон (соединение 147)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 233
Очистка: кристаллизация из этанола.
¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 190,4, 151,7, 143,7, 142,2, 134,1, 132,4, 130,3, 127,1, 126,3, 125,9, 124,4, 124,0, 116,3, 115,5, 112,6.
Пример 48
4-(2-аминофениламино)-4'-бензилоксибензофенон (соединение 148)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 234
Очистка: кристаллизация из этанола.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,1, 161,7, 149,6, 142,8, 136,4, 132,5, 132,0, 131,4, 128,7, 128,4, 128,2, 127,5, 127,2, 126,6, 126,1, 119,1, 116,3, 114,2, 113,2, 70,1.
Пример 49
4'-(2-аминофениламино)-3-метокси-4-метилбензофенон (соединение 149)
Общая процедура 4

Исходное соединение II: 237
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,0, 157,7, 149,8, 142,8, 137,5, 132,7, 131,1, 129,8, 128,2, 127,3, 126,7, 126,0, 122,6, 119,1, 116,3, 113,2, 110,6, 55,4, 16,4.
Пример 50
4-(4-амино-2-хлорфениламино)бензофенон (соединение 150)
Общая процедура 3
Исходное соединение II: 236
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 3:7.
Т. пл: 133-134°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,25 (шир.с, 1H), 7,69-7,55 (м, 5H), 7,51 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,63 (м, 2H), 6,57 (дв.д, 1H), 5,40 (шир.с, 2H).
Пример 51
4-(2-аминофениламино)-4'-метоксибензофенон (соединение 151)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 239
Очистка: растирание в диэтиловом эфире.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,2, 162,5, 149,6, 142,8, 132,5, 132,0, 131,2, 128,4, 127,2, 126,6, 126,1, 119,1, 116,3, 113,4, 113,2, 55,4.
Пример 52
4-(2-аминофениламино)-2-хлорбензофенон (соединение 152)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 238
Очистка: растирание в диэтиловом эфире.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,9, 148,9, 142,9, 137,9, 134,1, 132,9, 132,3, 130,0, 128,3, 127,9, 127,5, 126,8, 125,6, 119,2, 116,4, 115,1, 111,9.
Пример 53
4-(2-аминофениламино)-3-метилбензофенон (соединение 153)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 240
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,4, 148,2, 142,9, 138,9, 133,1, 131,4, 131,1, 129,6, 128,0, 127,6, 127,4, 127,2, 126,0, 121,9, 119,2, 116,3, 111,2, 17,5.
Пример 54
4-(2-аминофениламино)-3'-фенилбензофенон (соединение 154)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 242
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента метилхлорида.
¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,1, 150,0, 142,8, 141,1, 140,4, 139,4, 132,9, 130,1, 128,9, 128,6, 128,4, 128,2, 127,9, 127,7, 127,4, 127,2, 126,8, 125,8, 119,2, 116,4, 113,2.
Пример 55
4-(2-аминофениламино)-2'-фенилбензофенон (соединение 155)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 241
Очистка: кристаллизация из метилхлорида.
Т. пл.: 195-196°C.
¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 194,9, 151,1, 143,5, 140,1, 139,5, 139,5, 131,8, 129,8, 129,4, 128,4, 128,2, 127,7, 127,0, 126,9, 126,0, 125,8, 125,6, 124,6, 116,3, 115,4, 112,3.
Пример 56
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон (соединение 156)

Общая процедура 4
Исходное соединение II: 243
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4 с последующим растированием в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 113-116°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,5, 149,5, 142,9, 139,3, 137,7, 135,2, 133,7, 131,2, 130,7, 129,5, 128,2, 127,7, 126,9, 125,3, 119,2, 116,4, 115,3, 111,8, 20,4.

Пример 57

4-(2-аминофениламино)-4'-фенилбензофенон (соединение 157)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 245

Очистка: растирование в метилхлориде.

Т. пл.: 179-182°C.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 193,0, 151,0, 143,6, 142,8, 139,1, 137,4, 132,1, 129,7, 129,0, 128,0, 126,8, 126,4, 126,0, 125,7, 125,3, 124,8, 116,3, 115,4, 112,5.

Пример 58

4-(2-амино-5-гидроксифениламино)бензофенон (соединение 158)

Общая процедура 3

Исходное соединение II: 266

Очистка: кристаллизация из эфира в виде гидрохлорида.

Т. пл.: > 240°C (в виде гидрохлорида).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) (в виде гидрохлорида) δ 9,98 (шир.с, 2H), 9,87 (шир.с, 2H), 9,01 (с, 1H), 7,75-7,59 (м, 5H), 7,54 (м, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,05 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,61 (дв.д, 1H).

Пример 59

4-(2-аминофениламино)-2'-гидроксibenзофенон (соединение 159)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 247

Очистка: кристаллизация из диэтилового эфира.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 199,3, 162,7, 149,8, 142,9, 135,4, 133,1, 132,3, 128,0, 127,4, 126,8, 125,8, 119,7, 119,2, 118,4, 118,2, 116,4, 113,3.

Пример 60

4-(4-аминофениламино)-2'-метилбензофенон (соединение 160)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 246

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:1 с последующим растированием в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 143-144°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,9, 151,1, 143,9, 139,9, 135,8, 132,7, 130,9, 130,6, 129,3, 127,6, 125,4, 125,1, 115,9, 112,8, 19,7.

Пример 61

4-(2-аминофениламино)-3'-цианобензофенон (соединение 161)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 244

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:1 с последующим растированием в метилхлориде.

Т. пл.: 146-149°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,6, 150,8, 142,9, 140,0, 134,5, 133,4, 133,0, 132,9, 129,2, 127,7, 127,0, 126,5, 125,4, 119,2, 118,2, 116,4, 113,4, 112,5.

Пример 62

4-(2-аминофениламино)-2'-феноксиметилбензофенон (соединение 162)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 249

Очистка: растирование в диэтиловом эфире.

Т. пл.: 156-159°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,9, 158,5, 150,5, 142,8, 138,4, 136,3, 132,9, 130,0, 129,3, 128,4, 128,2, 128,1, 127,5, 127,0, 126,8, 125,7, 120,9, 119,2, 116,4, 114,9, 113,2, 67,4.

Пример 63

4-(2-аминофениламино)-2'-бромбензофенон (соединение 163)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 250

Т. пл.: 156-161°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,0, 150,9, 142,8, 141,5, 133,0, 132,9, 130,5, 128,6, 127,5, 127,0, 127,0, 126,7, 125,4, 119,4, 119,1, 116,4, 113,3.

Пример 64

4'-(2-аминофениламино)-2,3,5,6-тетраметилбензофенон (соединение 164)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 251

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 199,7, 150,6, 142,8, 140,5, 134,0, 132,0, 131,4, 129,6, 128,6, 127,4, 126,9, 125,7, 119,1, 116,3, 113,4, 19,5, 16,3.

Пример 65

4-(2-аминофениламино)-2'-этилбензофенон (соединение 165)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 248

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,1, 150,5, 142,8, 142,2, 139,4, 132,7, 129,5, 129,1, 128,4, 127,6, 127,4, 126,9, 125,7, 125,1, 119,1, 116,4, 113,2, 26,3, 15,8.

Пример 66

4-(3-аминофениламино)бензофенон (соединение 166)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 248

4-(3-нитрофениламино) бензофенон
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,2, 148,2, 147,7, 141,7, 138,7, 132,7, 131,5, 130,3, 129,6, 128,5, 128,1, 114,6, 110,8, 110,3, 106,9.

Пример 67

4-(4-аминофениламино)-2'-гидроксibenзофенон (соединение 167)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 248

2-Гидрокси-4'-(4-нитрофениламино) бензофенон

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 199,1, 162,6, 150,5, 143,8, 135,2, 133,1, 132,4, 131,1, 127,3, 125,3, 119,8, 118,3, 118,1, 116,0, 112,8.

Пример 68

4-(2-аминофениламино)-2',3-диметилбензофенон (соединение 168)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 253

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,3, 148,7, 142,9, 139,8, 135,9, 132,7, 131,1, 130,6, 129,3,

128,0, 127,7, 127,5, 127,3, 125,8, 125,1, 121,9, 119,2, 116,4, 111,3, 19,7, 17,5.

Пример 69

4-(2-аминофениламино)-3-метокси-2'-метилбензофенон (соединение 169)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 252

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,1, 146,6, 142,9, 140,8, 139,8, 135,8, 130,6, 129,3, 127,6, 127,5, 127,4, 127,2, 126,9, 125,4, 125,0, 119,0, 116,2, 109,9, 109,6, 55,8, 19,7.

Пример 70

4-(2-аминофениламино)-2-метокси-2'-метилбензофенон (соединение 170)

К раствору

2-метокси-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенона (соединение 255, 1,02 г, 2,8 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли в атмосфере аргона муравьиноаммониевую соль (0,80 г, 13 ммоль) и 10% палладий на угле (0,16 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через Celite® и упаривали под вакуумом. Остаток обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали метилхлоридом (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали под вакуумом для получения сырого продукта, который затем очищали хроматографией с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:1.

Т. пл.: 122-125°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,5, 161,8, 151,4, 142,8, 141,8, 135,9, 134,9, 130,5, 129,2, 127,9, 127,3, 126,7, 125,8, 125,0, 119,1, 119,0, 116,4, 105,9, 97,0, 55,5, 19,9.

Пример 71

4-(2-аминофениламино)-2'-трет-бутоксibenзофенон (соединение 171)

Желаемое соединение получали в соответствии с процедурой примера 70, но вместо

2-метокси-2'-метил-4-(2-нитрофениламино)бензофенона (соединение 255), применяли 2-трет-бутоксi-4'-(2-нитрофениламино)бензофенон (соединение 256).

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,7, 153,3, 149,9, 142,6, 135,7, 132,5, 130,4, 129,4, 128,9, 127,1, 126,5, 126,1, 123,0, 122,8, 119,1, 116,4, 113,1, 80,1, 28,9.

Пример 72

4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-(трифторметил)бензофенон (соединение 172)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 257

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

Т. пл.: 128-129°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 192,8, 150,6, 143,0, 140,2, 136,7, 135,3, 131,4, 129,8, 128,4, 128,0, 128,0, 127,2, 126,8, 125,6, 124,7, 123,7, 119,2, 116,5, 115,5, 111,6.

Пример 73

Этил

N-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-хлорфениламино)фенил)карбамат (соединение 173)

Общая процедура 6, но с заменой йодистого метила на этилхлорформиат

Исходное соединение I: 156

Очистка: хроматография с применением в

качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 196,6, 154,1, 149,1, 139,1, 138,0, 135,0, 133,5, 133,4, 131,3, 130,9, 130,5, 129,7, 129,2, 126,9, 126,0, 125,4, 124,9, 121,7, 116,1, 112,5, 61,7, 20,5, 14,5.

Пример 74

4'-(2-аминофениламино)-3'-хлор-4-метоксi-2,6-диметилбензофенон (соединение 174)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 259

Очистка: кристаллизация из диэтилового эфира.

Т. пл.: 158-159°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 197,1, 159,6, 150,1, 142,9, 136,6, 136,0, 134,6, 134,0, 127,8, 127,2, 127,0, 125,0, 119,2, 116,4, 115,9, 113,1, 111,8, 55,1, 20,0.

Пример 75

4-(4-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон (соединение 175)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 261

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): 194,8, 151,2, 145,9, 139,8, 135,9, 134,0, 134,0, 130,8, 130,2, 128,3, 128,1, 125,5, 124,6, 124,4, 114,5, 113,5, 110,5, 19,5.

Пример 76

4-(2-аминофениламино)-2'-аллилоксибензофенон (соединение 176)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 254

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4 и затем 1:2.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 194,6, 155,9, 150,1, 142,7, 132,9, 132,5, 130,9, 130,2, 129,2, 128,7, 127,2, 126,6, 126,0, 120,7, 119,1, 116,9, 116,3, 113,1, 112,9, 69,1.

Пример 77

4-(2-амино-4-метилфениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон (соединение 177)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 262

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 195,7, 150,0, 142,9, 139,5, 137,9, 137,7, 135,3, 133,8, 131,2, 130,6, 129,5, 128,0, 127,3, 125,3, 122,5, 120,0, 116,9, 115,1, 111,5, 21,2, 20,4.

Пример 78

4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метоксibenзофенон (соединение 178)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 262

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.

Т. пл.: 67-69°C.

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 193,7, 158,1, 149,2, 142,8, 135,0, 133,6, 132,5, 130,4, 129,9, 128,7, 127,5, 126,7, 125,5, 120,5, 119,1, 116,4, 115,2, 111,8, 111,6, 55,9.

Пример 79

3-аллил-4'-(2-аминофениламино)-2-гидроксibenзофенон (соединение 179)

Общая процедура 4

Исходное соединение II: 258

Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:9.

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 197,5, 158,1, 151,2, 143,8, 136,4, 134,6, 132,2, 130,2, 128,3, 126,2, 125,9, 125,5, 124,8, 120,7, 118,5, 116,5, 116,0, 115,5, 112,5, 33,2.

Пример 80
4'-(2-аминофениламино)-2'-хлор-2,4,5-трифторбензофенон (соединение 180)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 263
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:3.
 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 184,3, 154,9, 151,1, 147,5, 147,0, 143,0, 136,5, 134,8, 128,1, 127,3, 125,7, 124,4, 120,7, 119,2, 118,4, 116,5, 115,5, 112,0, 111,4.
Пример 81
2,2,2-трифтор-N-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-хлорфениламино) фенил)ацетамид (соединение 181)
К холодному (лед/вода) раствору 4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенона (соединение 156, 1,0 г, 3,0 ммоль) и пиридина (0,4 мл, 4,5 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (0,46 мл, 1,1 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали для получения почти чистого продукта.
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:2.
 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 196,8, 155,2, 148,5, 138,6, 138,2, 134,9, 133,3, 131,8, 131,4, 131,2, 130,9, 130,2, 129,9, 127,6, 127,3, 126,4, 125,4, 122,9, 116,5, 15,6, 112,9, 20,5.
Пример 82
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2',6'-диметилбензофенон (соединение 182)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 264
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:4.
Т. пл.: 139-140°C.
 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 197,2, 150,4, 142,9, 141,1, 136,3, 135,0, 134,2, 128,6, 127,9, 127,6, 127,1, 126,0, 124,8, 119,1, 116,4, 116,1, 111,7, 19,5.
Пример 83
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-4'-фтор-2'-метилбензофенон (соединение 183)
Общая процедура 4
Исходное соединение II: 265
Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 1:3.
Т. пл.: 152-154°C.
 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 195,3, 163,9, 149,5, 142,9, 141,5, 135,4, 135,0, 133,4, 132,3, 128,4, 127,7, 126,9, 125,3, 119,2, 118,1, 116,4, 115,3, 112,3, 111,9, 20,7.
Пример 84
3-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-хлорфениламино)фенил)-1,1-диметилмочевина (соединение 184)
Смесь
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенона (соединение 156, 1,2 г, 3,5 ммоль), диметилкарбамилхлорид (0,32 мл, 3,5 ммоль) и карбонат калия (1,0 г, 7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 75 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали под вакуумом для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали

флэш-хроматографией с применением смеси этилацетат/пентан от 1: 9 до 1:1. Растирание в диэтиловом эфире/пентане 1:1 дало чистое целевое соединение.

5 ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): δ 196,3, 150,9, 149,9, 139,8, 138,8, 136,6, 136,4, 133,1, 132,3, 132,0, 131,6, 131,0, 129,1, 127,6, 127,3, 125,7, 123,8, 123,4, 112,7, 109,0, 38,8, 37,1, 21,3.
Пример 85
10 4-(2-(н-бутиламино)фениламино)бензофенон (соединение 185)
Общая процедура 6, но с применением бромистого н-бутила в изопропанол, нагревание с обратным холодильником
Исходное соединение I: 101
15 Очистка: хроматография с применением в качестве элюента этилацетата/пентана 3:7.
Т. пл.: 88-93°C.
 ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 8,03 (шир.с, 1H), 7,69-7,55 (м, 5H), 7,51 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,76-6,66 (м, 3H), 6,60 (м, 1H), 4,75 (т, 1H), 3,07 (кв, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,88 (т, 3H).
Пример 86
25 N-(4-бензоилфенил)-N,N'-1,2-фенилен-ди(2,2,2-трифторацетамид) (соединение 186)
К раствору 4-(2-аминофениламино)бензофенона (соединение 101, 0,29 г, 1,0 ммоль) и пиридина (0,25 мл, 3,0 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (0,30 мл, 2,2 ммоль). После перемешивания в течение 45 минут при комнатной температуре реакционную смесь упаривали под вакуумом. Остаток кристаллизовали при растирании с водой (10 мл) для получения после фильтрации целевого соединения.
30 ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 11,5-11,1 (шир.с, 1H), 7,95-7,37 (м, 13H).
Пример 87
2,2,2-трифтор-N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)ацетамид (соединение 187)
40 В соответствии с процедурой примера 81, но применяя 4-(2-аминофениламино)бензофенон (соединение 101) вместо 4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенона (соединение 156), было получено желаемое соединение.
Очистка: растирание в диэтиловом эфире.
Т. пл.: 187-191°C.
50 ^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 10,80 (шир.с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,71-7,58 (м, 5H), 7,53 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,93 (м, 2H).
Пример 88
1-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-3-н-пропилмочевина (соединение 188)
К раствору 55 4-(2-аминофениламино)бензофенона (соединение 101, 0,58 г, 2,0 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли н-пропилизоцианат (0,23 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 4 часов в паровой бане. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали толуолом. Сырой продукт растворяли в горячем изопропанол и кристаллизовали при охлаждении для получения целевого соединения.
60

Т. пл.: 167-169°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,25 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70-7,56 (м, 5H), 7,51 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,75 (м, 3H), 3,02 (кв, 2H), 1,41 (м, 2H), 0,85 (т, 3H).

Пример 89

N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)формамид (соединение 189)

Раствор

4-(2-аминофениламино)бензофенона (соединение 101, 0,29 г, 1,0 ммоль) в этилформиате (5,0 мл, 63 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали под вакуумом и растворяли в этилацетате. Раствор фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток кристаллизовали добавлением диэтилового эфира для получения чистого целевого соединения.

Т. пл.: 122-124°C.

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆): δ 194,6, 144,0, 143,1, 139,3, 136,8, 135,6, 132,8, 132,5, 131,5, 129,6, 128,6, 123,7, 123,0, 122,8, 120,1, 110,9.

Пример 90

Состав крема

4-(2-аминофениламино)бензофенона (соединение 101, 10 г) растворяли в моноэтиловом эфире диэтиленгликоля (350 г) и добавляли дистиллированную воду (350 г). Метилпарабен (1 г) и пропилпарабен (0,2 г) растворяли в феноксиэтаноле (6 г). Этот раствор смешивали с предшествующим раствором соединения 101. Парафиновое масло (183 г), цетостеариловый спирт (50 г) и ARLAGEL[®] (50 г) плавил в сосуде при температуре от 70 до 80°C. Смешанные растворы также нагревали до 60-70°C и медленно добавляли к расплавленной масляной фазе при высокоскоростном перемешивании. Гомогенизированные компоненты охлаждали до комнатной температуры.

Получение

4-(3-нитрофениламино)бензофенона

Раствор 4'-бензоилацетанилида (25 ммоль), 3-бром-нитробензола (25 ммоль), карбоната калия (28 ммоль) и йодида меди (I) (0,6 ммоль) в диэтиленгликоле (70 мл) перемешивали в течение 20 часов при 240 °C. Реакционную смесь фильтровали через прокладку из декалита, и фильтр еще раз промывали этилацетатом. Органическую фазу промывали бикарбонатом натрия (25%), водой (5 раз), рассолом, и сушили MgSO₄. После фильтрации и концентрирования в вакууме получали неочищенный продукт. После очистки путем флеш-хроматографии с использованием смеси этилацетата/пентата 1:3 получали целевое соединение с чистотой приблизительно 80-90%, как было оценено с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Это относительно чистое соединение использовали без дополнительной очистки и характеристики в следующей стадии синтеза описанного

4-(3-аминофениламино)бензофенона (соединения 166).

Получение

2-Гидрокси-4'-(4-нитрофениламино)бензофенона

К раствору

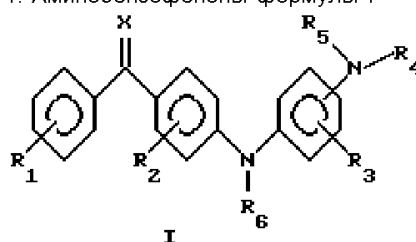
4-амино-2'-гидроксибензофенона (4,3 ммоль)

и 1-фтор-4-нитробензола (4,4 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли трет-бутоксид калия (8,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. После очистки с помощью флеш-хроматографии с использованием смеси диэтилэфира/пентана 1:1 получали целевое соединение с частотой приблизительно 60%, как было оценено с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Вторая попытка очистки с использованием смеси этилацетата/пентата 1:4 и 1:2 не дала более высокую чистоту целевого соединения. Это относительно чистое соединение было использовано без дополнительной очистки и характеристики в следующей стадии синтеза описанного

4-(4-аминофениламино)-2'-гидроксибензофенона (соединения 167).

Формула изобретения:

1. Аминобензофеноны формулы I



где R₁ и R₂ независимо представляют собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, выбранных из группы, включающей водород, галоген, гидрокси, трифторметил, amino, алкил, алкенил, алкокси, алкенилокси, алкилтио, алкиламино, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов, циано, фенил, фенилалкокси;

R₃ представляет собой водород, галоген, гидрокси, трифторметил, алкил, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов, циано, карбокси;

R₄, R₅ и R₆ независимо представляют собой водород, алкил, формил, карбамоил, алкоксикарбонил, алкилсульфонил, фенилсульфонил, алкилфенилсульфонил, алкилкарбонил, алкоксикарбонилалкил, трифторметилкарбонил, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов;

X обозначает кислород, N-OH, N-O-алкил, содержание C в которых может быть от 1 до 5 атомов,

и их соли фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой соль, выбранную из группы солей, образованных хлористоводородной, бромистоводородной или йодистоводородной кислотами, фосфорной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, пропионовой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой и малеиновой кислотой.

3. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

4-(2-аминофениламино)бензофенона

4-(4-аминофениламино)бензофенона

4-(2-амино-4-метилфениламино)бензофенон
 4-(2-амино-4-трифторметилфениламино)бензофенон
 3-амино-4-(4-бензоилфениламино)бензойная кислота
 5-амино-2-(4-бензоилфениламино)бензотриил
 5-амино-2-(4-бензоилфениламино)бензойная кислота
 4-(4-амино-2-метилфениламино)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-фторбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-фторбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-трет-бутилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-фторбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-хлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-хлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-метоксибензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-(диметиламино)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-хлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-метилбензофенон
 3-амино-4-(4-аминофениламино)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-н-пентилбензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-4-хлор-2-(изопропилтио)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-(трифторметил)бензофенон
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)этансульфонамид
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)бензолсульфонамид
 N-(4-(4-бензоилфениламино)фенил)метансульфонамид
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)метансульфонамид
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-4-толсулсульфонамид
 1-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-3-фенилмочевина
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)ацетамид
 оксим
 4-(2-аминофениламино)бензофенона
 О-метилоксим
 4-(2-аминофениламино)бензофенона
 этил
 N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)карбамат
 этил
 2-(2-(4-бензоилфениламино)фениламино)ацетат
 4-(2-метиламино)фениламино)бензофенон
 4-(2-диметиламино)фениламино)бензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-3,4,5-триметоксибензофенон
 N-(2-аминофенил)-N-метил-4-аминобензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-метилбензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-3,4-этилендиоксибензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2,4'-дихлорбензо

фенон
 4'-(2-аминофениламино)-2,4-дихлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-(1-метилбутилки)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-(трифторметил)бензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-2,3-диметоксибензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-бутоксibenзофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-бутоксibenзофенон
 4-(2-аминофениламино)-3,5-дихлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-бензилоксибензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-3-метокси-4-метилбензофенон
 4-(4-амино-2-хлорфениламино)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-метоксибензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2-хлорбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-фенилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-фенилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-4'-фенилбензофенон
 4-(2-амино-5-гидроксифениламино)бензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-гидроксибензофенон
 4-(4-аминофениламино)-2'-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3'-цианобензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-феноксиметилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-бромбензофенон
 4'-(2-аминофениламино)-2,3,5,6-тетраметилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-этилбензофенон
 4-(3-аминофениламино)бензофенон
 4-(4-аминофениламино)-2'-гидроксибензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2',
 3-диметилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-3-метокси-2'-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2-метокси-2'-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-трет-бутоксibenзофенон
 4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-(трифторметил)бензофенон
 этил
 N-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-хлорфениламино)фенил)-карбамат
 4'-(2-аминофениламино)-3'-хлор-4-метокси-2,6-диметилбензофенон
 4-(4-аминофениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон
 4-(2-аминофениламино)-2'-аллилоксибензофенон
 4-(2-амино-4-метилфениламино)-2-хлор-2'-метилбензофенон

4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2'-метокси
бензофенон
3-аллил-4'-(2-аминофениламино)-2-гидрок
сибензофенон
4'-(2-аминофениламино)-2'-хлор-2,4,5-три
фторбензофенон
2,2,2-трифтор-N-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-х
лорфениламино)фенил)ацетамид
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-2',
6'-диметилбензофенон
4-(2-аминофениламино)-2-хлор-4'-фтор-2'-
метилбензофенон
3-(2-(4-(2-метилбензоил)-3-хлорфенилами
но)фенил)-1,1-диметилмочевина
4-(2-(н-бутиламино)фениламино)бензофен
он
N-(4-бензоилфенил)-N,
N'-1,2-фенилен-ди(2,2,2-трифторацетамид)
2,2,2-трифтор-N-(2-(4-бензоилфениламино
)фенил)ацетамид
1-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)-3-н-пр
опилмочевина
N-(2-(4-бензоилфениламино)фенил)форма
мид
или их соли.

4. Соединение по п. 1 в качестве
активного ингредиента лекарственного
средства для лечения и профилактики
воспалительного заболевания кожи, таких, как
псориаз и аллергический дерматит.

5. Фармацевтический препарат,
являющийся сильным ингибитором секреции
интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза
опухоли α (ФНО- α), содержащий соединение
по любому из пп. 1-4 и, в случае
необходимости, вспомогательные добавки.

6. Способ лечения и профилактики
воспалительных заболеваний кожи, таких, как
псориаз и аллергический дерматит,
включающий введение больным с указанными
заболеваниями эффективного количества
одного или более соединений по любому из
пп. 1-4, если необходимо, вместе или в виде
сопутствующей терапии с одним или
несколькими другими терапевтически
активными компонентами.

7. Способ получения соединения формулы
I по п. 1, в котором

a) соединение формулы III
взаимодействует с соединением формулы IVa
или IVb в растворителе (например,
диметилсульфоксиде) в присутствии
основания (например, трет-бутоксиды калия),
что дает соединение формулы II,

5

10

15

20

25

30

35

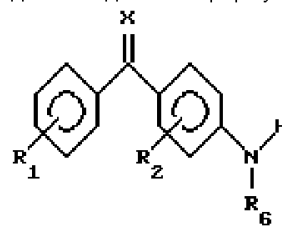
40

45

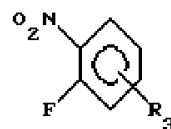
50

55

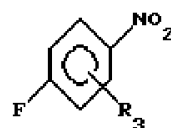
60



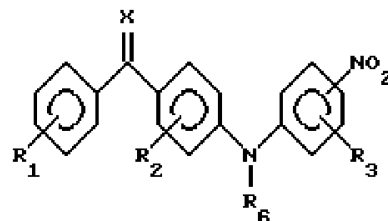
III



IVa



IVb

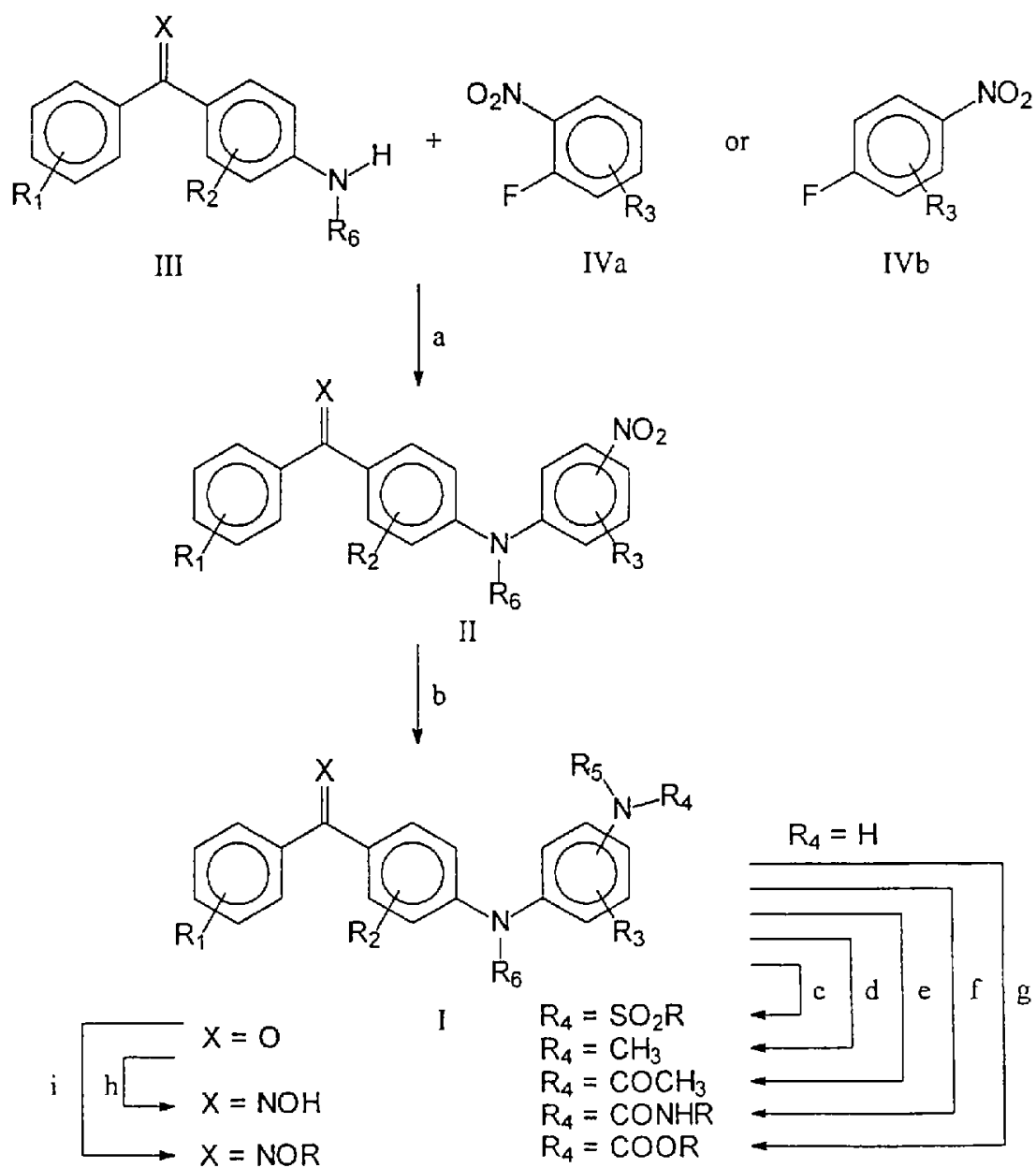


II

где X, R₁, R₂, R₃ и R₆ имеют значения,
указанные в п. 1;

b) соединение формулы II
восстанавливают с помощью подходящего
восстанавливающего агента (например,
дихлорида олова) для образования
желаемого соединения формулы I по п. 1.

Синтез соединений общей формулы I



Примечания к схеме 1:

а) трет-Бутоксид калия/диметилсульфоксид /20°C/24-60 часов

б) Гидроокись гидразина/10% Pd/C/этанол/20°C/24 часа

или

дигидрата двухлористого олова/этанол/70°C/1-4 часа

с) Алкил- или арилсульфонилхлорид/пиридин/20°C/60-120 мин

д) Алкилгалогенид/карбонат калия/N,N-диметилформамид/20°C/96 часов

е) Уксусный ангидрид/20°C/3 часа

ф) Алкил- или арилизотиоцианат/толуол/100°C/ 20 часов

г) Алкил- или арилхлороформиат/карбонат калия/N,N-диметилформамид /20°C/ 96 часов

h) Гидрохлорид гидроксиламина/этанол/ацетат натрия/нагревание с обратным холодильником/20°C/30 часов

i) Гидрохлорид о-метилгидроксиламина/этанол/ацетат натрия/нагревание с обратным холодильником/20°C/25 часов.

Таблица 1

Торможение продукции цитокинов и продукции надперекиси ПМЯ *in vitro* соединениями

Соединение из	Концентрация, вызывающая 50% торможение (IC ₅₀ , нМ)		
	ИЛ-1β	ФНО-α	Надперекись ПМЯ
Пример № 1	250	790	160
Пример № 13	160	200	40
Пример № 32	100	130	> 10000
Пример № 56	13	7,1	5,0
Пример № 73	32	5,0	5,0

Таблица 2

Действие соединений настоящего изобретения в
модели индукции кожного воспаления у мышей с
помощью ТРА

Соединение из	Доза (мг/ухо)	% торможения ЕТ	% торможения МРО
Пример № 1	0,1	50	65
Пример № 2	0,1	40	76
Пример № 27	0,1	44	48
Гидрокортизон	0,1 ^a	58	69
	0,03	36	51

RU 2200153 C2

RU 2200153 C2

Таблица 3

Соед.№	Пример №	Общая формула	Положение NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
101	1	I	2	O	H	H	H	H	H	H
102	2	I	4	O	H	H	H	H	H	H
103	3	I	2	O	H	H	4-Me	H	H	H
104	4	I	2	O	H	H	4-CF ₃	H	H	H
105	5	I	2	O	H	H	4-COOH	H	H	H
106	6	I	4	O	H	H	2-CN	H	H	H
107	7	I	4	O	H	H	2-COOH	H	H	H
108	8	I	4	O	H	H	2-Me	H	H	H
109	9	I	2	O	2-F	H	H	H	H	H
110	10	I	2	O	4-F	H	H	H	H	H
111	11	I	2	O	4-трет-бут	H	H	H	H	H
112	12	I	2	O	3-F	H	H	H	H	H
113	13	I	2	O	2-Cl	H	H	H	H	H
114	14	I	2	O	3-Cl	H	H	H	H	H

Таблица 3 (продолжение)

Соед. №	Пример №	Общая формула	Положение NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
115	15	I	2	O	2-OMe	H	H	H	H	H
116	16	I	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H	H	H
117	17	I	2	O	4-Cl	H	H	H	H	H
118	18	I	2	O	3-Me	H	H	H	H	H
119	19	I	4	O	H	3-NH ₂	H	H	H	H
120	20	I	2	O	4-n- пентил	H	H	H	H	H
121	21	I	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H	H	H
122	22	I	2	O	4-CF ₃	H	H	H	H	H
123	23	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Et	H	H
124	24	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph	H	H
125	25	I	4	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
126	26	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Me	H	H
127	27	I	2	O	H	H	H	SO ₂ Ph-4-Me	H	H

Таблица 3 (продолжение)

Соед.№	Пример №	Общая формула	Положение NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
128	28	I	2	O	H	H	H	CONHPh	H	H
129	29	I	2	O	H	H	H	Ac	H	H
130	30	I	2	N-OH	H	H	H	H	H	H
131	31	I	2	N-OMe	H	H	H	H	H	H
132	32	I	2	O	H	H	H	COOEt	H	H
133	33	I	2	O	H	H	H	CH ₂ COOEt	H	H
134	34	I	2	O	H	H	H	Me	H	H
135	35	I	2	O	H	H	H	Me	Me	H
136	36	I	2	O	3,4,5-Три- OMe	H	H	H	H	H
137	37	I	2	O	H	H	H	H	H	Me
138	38	I	2	O	2-Me	H	H	H	H	H
139	39	I	2	O	3,4 (OCH ₂) ₂	H	H	H	H	H
140	40	I	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H	H	H

Таблица 3 (продолжение)

Соед. №	Пример №	Общая формула	Положение NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
141	41	I	2	O	2,4-ди-Cl	H	H	H	H	H
142	42	I	2	O	4-(1-метил-бутилокси)	H	H	H	H	H
143	43	I	2	O	3-CF ₃	H	H	H	H	H
144	44	I	2	O	2,3-ди-OMe	H	H	H	H	H
145	45	I	2	O	3-н-BuO	H	H	H	H	H
146	46	I	2	O	4-OEt	H	H	H	H	H
147	47	I	2	O	3,5-ди-Cl	H	H	H	H	H
148	48	I	2	O	4-OCH ₂ Ph	H	H	H	H	H
149	49	I	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H	H	H
150	50	I	4	O	H	H	2-Cl	H	H	H
151	51	I	2	O	4-OMe	H	H	H	H	H
152	52	I	2	O	H	2-Cl	H	H	H	H
153	53	I	2	O	H	3-Me	H	H	H	H

Таблица 3 (продолжение)

Соед. №	Пример №	Общая формула	Положение X NR ₄ R ₅	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
154	54	I	2	3-Ph	H	H	H	H	H
155	55	I	2	2-Ph	H	H	H	H	H
156	56	I	2	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
157	57	I	2	4-Ph	H	H	H	H	H
158	58	I	2	H	H	5-OH	H	H	H
159	59	I	2	2-OH	H	H	H	H	H
160	60	I	4	2-Me	H	H	H	H	H
161	61	I	2	3-CN	H	H	H	H	H
162	62	I	2	2-CH ₂ OPh	H	H	H	H	H
163	63	I	2	2-Br	H	H	H	H	H
164	64	I	2	2,3,5,6-тетра- Me	H	H	H	H	H
165	65	I	2	2-Et	H	H	H	H	H
166	66	I	3	H	H	H	H	H	H

Таблица 3 (продолжение)

Соед. №	Пример №	Общая формула	Положение X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
167	67	I	4	0	2-OH	H	H	H	H
168	68	I	2	0	2-Me	3-Me	H	H	H
169	69	I	2	0	2-Me	3-OMe	H	H	H
170	70	I	2	0	2-Me	2-OMe	H	H	H
171	71	I	2	0	2-трет-БуО	H	H	H	H
172	72	I	2	0	2-CF ₃	2-Cl	H	H	H
173	73	I	2	0	2-Me	2-Cl	COOEt	H	H
174	74	I	2	0	2, 6-ди-Ме, 4-OMe	2-Cl	H	H	H
175	75	I	4	0	2-Me	2-Cl	H	H	H
176	76	I	2	0	2-O-аллил	H	H	H	H
177	77	I	2	0	2-Me	2-Cl	4-Me	H	H
178	78	I	2	0	2-OMe	2-Cl	H	H	H
179	79	I	2	0	2-OH,	H	H	H	H
				3-аллил					

Таблица 3 (продолжение)

Соед.№	Пример №	Общая формула	Положение NR ₄ R ₅	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
180	80	I	2	O	2, 4, 5-три-F	2-Cl	H	H	H	H
181	81	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	COCF ₃	H	H
182	82	I	2	O	2, 6-ди-Me	2-Cl	H	H	H	H
183	83	I	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H	H	H
184	84	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	CONMe ₂	H	H
185	85	I	2	O	H	H	H	H-бутил	H	H
186	86	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	COCF ₃
187	87	I	2	O	H	H	H	COCF ₃	H	H
188	88	I	2	O	H	H	H	CONH-пропил	H	H
189	89	I	2	O	H	H	H	CON	H	H

Таблица 4

Соед.№	Получ. №	Общая формула	Положение NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
201	1	II	2	O	H	H	H	H
202	2	II	4	O	H	H	H	H
203	3	II	2	O	H	H	4-Me	H
204	4	II	2	O	H	H	4-CF ₃	H
205	5	II	2	O	H	H	4-COOH	H
206	6	II	4	O	H	H	2-CN	H
207	7	II	4	O	H	H	2-COOH	H
208	8	II	4	O	H	H	2-Me	H
209	9	II	2	O	2-F	H	H	H
210	10	II	2	O	4-F	H	H	H
211	11	II	2	O	4-трет-Bu	H	H	H
212	12	II	2	O	3-F	H	H	H
213	13	II	2	O	2-Cl	H	H	H
214	14	II	2	O	3-Cl	H	H	H

Таблица 4 (продолжение)

Соед. №	Получ. №	Общая формула	Положение NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
215	15	II	2	O	2-OMe	H	H	H
216	16	II	2	O	3-N(Me) ₂	H	H	H
217	17	II	2	O	4-Cl	H	H	H
218	18	II	2	O	3-Me	H	H	H
219	19	II	4	O	H	3-NO ₂	H	H
220	20	II	2	O	4-н-пентил	H	H	H
221	21	II	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) ₂	H	H	H
222	22	II	2	O	4-CF ₃	H	H	H
223	23	II	2	O	3,4,5-три- OMe	H	H	H
224	24	II	2	O	H	H	H	Me
225	25	II	2	O	2-Me	H	H	H
226	26	II	2	O	2,4-ди-Cl	H	H	H
227	27	II	2	O	3,4-(OCH ₂) ₂	H	H	H

Таблица 4 (продолжение)

Соед. №	Получ. №	Общая формула	Положение NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
228	28	II	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H
229	29	II	2	O	4-(1-метил-бутилокси)	H	H	H
230	30	II	2	O	2, 3-ди-ОМе	H	H	H
231	31	II	2	O	3-н-BuO	H	H	H
232	32	II	2	O	3-CF ₃	H	H	H
233	33	II	2	O	3, 5-ди-Cl	H	H	H
234	34	II	2	O	4-ОСН ₂ Ph	H	H	H
235	35	II	2	O	4-OEt	H	H	H
236	36	II	4	O	H	H	2-Cl	H
237	37	II	2	O	3-ОМе, 4-Ме	H	H	H
238	38	II	2	O	H	2-Cl	H	H
239	39	II	2	O	4-ОМе	H	H	H
240	40	II	2	O	H	3-Ме	H	H
241	41	II	2	O	2-Ph	H	H	H

Таблица 4 (продолжение)

Соед.№	Получ. №	Общая формула	Положение X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅
242	42	II	2	3-Ph	H	H	H
243	43	II	2	2-Me	2-Cl	H	H
244	44	II	2	3-CN	H	H	H
245	45	II	2	4-Ph	H	H	H
246	46	II	4	2-Me	H	H	H
247	47	II	2	2-OH	H	H	H
248	48	II	2	2-Et	H	H	H
249	49	II	2	2-CH ₂ OPh	H	H	H
250	50	II	2	2-Br	H	H	H
251	51	II	2	2,3,5,6-тетра-Ме	H	H	H
252	52	II	2	2-Me	3-OMe	H	H
253	53	II	2	2-Me	3-Me	H	H
254	54	II	2	2-O-аллил	H	H	H
255	55	II	2	2-Me	2-OMe	H	H

Таблица 4 (продолжение)

Соед. №	Получ. №	Общая формула	Положение NO ₂	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
256	56	II	2	0	2-трет-БуО	H	H	H
257	57	II	2	0	2-CF ₃	2-Cl	H	H
258	58	II	2	0	3-аллил, 2ОН	H	H	H
259	59	II	2	0	2, 6-ди-Ме, 4-ОМе	2-Cl	H	H
260	60	II	2	0	2-Ме	2-Cl	4-Ме	H
261	61	II	4	0	2-Ме	2-Cl	H	H
262	62	II	2	0	2-ОМе	2-Cl	H	H
263	63	II	2	0	2, 4, 5-три-Ф	2-Cl	H	H
264	64	II	2	0	2, 6-ди-Ме	2-Cl	H	H
265	65	II	2	0	2-Ме, 4-Ф	2-Cl	H	H
266	66	II	2	0	H	H	5-ОН	H