



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80307 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 43/00

C07D 233/54 (2007.01)

C07D 233/88 (2007.01)

C07D 521/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1-Н-ФЕНІЛАМІНО-1Н-ІМІДАЗОЛУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ), ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) a200505912

(22) 15.12.2003

(24) 10.09.2007

(86) PCT/EP2003/015027, 15.12.2003

(31) 02293107.5

(32) 16.12.2002

(33) EP

(46) 10.09.2007, Бюл. № 14, 2007 р.

(72) Адже Наталі, FR, Бонне Поль, FR, Карньято Дені, FR, Ляфей Жан, FR, Делансорне Ремі, FR, Паскаль Жан-Клод, FR

(73) ЛАБОРАТУАР ТЕРАМЕКС, MC

(56) EP 0641785

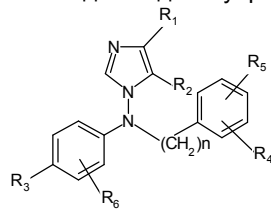
US 5071861

WO 94/13645

EP 0640595

(57)

1. Похідне імідазолу формули (I):



та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми, де:

- кожний з R₁ і R₂ незалежно означає водень, (C₁-C₆)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл;

- n=0, 1 або 2;

- кожний з R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно означає водень або (C₁-C₆)алкіл, галоген, ціано, (C₁-C₆)алкокси, трифторметил, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)алкілсульфоніл, сульфонамідо, ацил, (C₁-C₆)алкоксикарбоніл або карбоксамідогрупу;- R₃ і R₆ разом з фенільним циклом, що їх несе, можуть також утворювати бензофуран або N-метилбензотриазол.

2. Похідне за п.1, де:

- n дорівнює 0 або 1;

- кожний з R₁ і R₂ незалежно означає водень або (C₁-C₆)алкіл;- R₃ означає ціано або трифторметил;- R₄ означає водень, (C₁-C₆)алкіл, галоген, ціано, (C₁-C₆)алкокси, трифторметил, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)алкілсульфоніл або (C₁-C₆)алкоксикарбоніл;- R₅ означає водень, галоген, (C₁-C₆)алкокси або трифторметил;- R₆ означає водень;- або R₃ і R₆ разом з фенільним циклом, що їх несе, утворюють N-метилбензотриазол;

та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми.

3. Похідне за п.1 або 2, де:

- n дорівнює 0 або 1;

- кожний з R₁, R₂ і R₆ означає водень;- R₄ означає галоген, ціано або трифторметил; та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми.4. Похідне за одним з пп.1-3, де R₃ означає ціано, та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми.5. Похідне за одним з пп.1-4, де R₅ означає водень або трифторметил, та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми.

6. Похідне за одним з пп.1-5, де n дорівнює 1, та його кислотно-адитивні солі, сольвати та стереоізомерні форми.

7. Фармацевтична композиція, яка містить похідне за одним з пп.1-6 або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

8. Фармацевтична композиція за п.7, яка є композицією для інгібування ароматази.

9. Фармацевтична композиція за п.7 або 8, яка містить від 0,1 до 400 мг вказаного похідного.

10. Застосування похідного за одним з пп.1-6 або його фармацевтично прийнятої кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування або попередження естрогензалежних порушень, де вказане похідне, необов'язково, знаходиться у комбінації з терапевтичним ендокринним гормональним препаратом, який належить до статевих функцій.

11. Застосування похідного за одним з пп.1-6 або його фармацевтично прийнятої кислотно-

(13) C2

(11) 80307

(19) UA

адитивної солі для одержання лікарського засобу для регулювання або керування репродуктивними функціями, такими як чоловіча або жіноча плідність, вагітність, аборт або пологи, де вказане похідне, необов'язково, знаходиться у комбінації з агоністом або антагоністом LH-RH, естропрогестаивним контрацептивом, прогестинном, антипрогестинном або простагландинном.

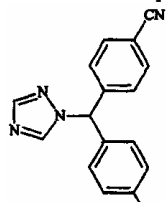
12. Застосування похідного за одним з пп.1-6 або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування або попередження доброякісних або злоякісних хвороб молочної залози, матки або

яєчника, де вказане похідне, необов'язково, знаходиться у комбінації з антиестрогеном, прогестинном або агоністом або антагоністом LH-RH.

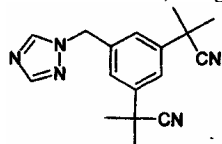
13. Застосування похідного за одним з пп.1-6 або його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування або попередження доброякісних або злоякісних хвороб передміхурової залози або яєчок, де вказане похідне, необов'язково, знаходиться у комбінації з антиандрогеном, прогестинном, інгібітором ліази або агоністом або антагоністом LH-RH.

Цей винахід відноситься до похідних 1-N-феніламіно-1H-імідазолу як інгібітору ароматази та фармацевтичних композицій, які містять вказані похідні. Ароматаза є фізіологічним ферментом, що відповідає за специфічну конверсію андрогенів, таких як андростендіон або тестостерон, в естрогени, такі як естрон та естрадіол, відповідно [Simpson ER et al., *Endocrine Reviews*, 1994, 15: 342-355]. Тому принцип підходу полягає в інгібуванні ароматази, що дозволяє перешкоджати нормальним або патологічним естроген-індукованим або естроген-залежним біологічним процесам, таким як жіноча статеві диференціація, овуляція, імплантація, вагітність, проліферація клітин молочної залози та ендометріальна клітинна проліферація, а також забезпечувати регуляцію сперматогенезу або проліферації клітин передміхурової залози у чоловіків, або нерепродуктивних функцій, таких як остеогенез або імунний баланс Т-клітин і цитокінів [Simpson ER et al., *Recent Progress in Hormone Research*, 1997, 52:185-213 and the whole issues of *Endocrine Related Cancer* (1999, volume 6, n°2) and *Breast Cancer Research Treatment* (1998, volume 49, supplement n°1)].

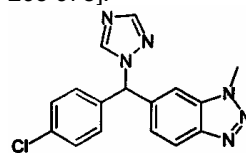
Відома велика кількість похідних азолу, які використовують як протигрибкові засоби. Деякі похідні імідазолу або тріазолу вже описані як інгібітори ферменту ароматази. Як правило, імідазолільна або тріазолільна група пов'язана з ароматичними циклами, як виявлено для летрозолу [EP-A-236940; Lamb HM and Adkins JC, *Drugs*, 1998, 56:1125-1140]:



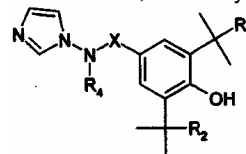
або анастрозолу [EP-A-296749; Wiseman LR and Adkins JC, *Drugs Aging*, 1998, 13:321-332]:



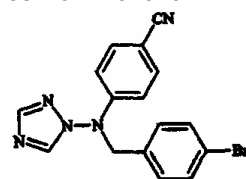
Імідазоли або тріазоли, пов'язані через метиленову групу з бензотріазолом, [описані в EP-A-293 978]:



Ди-трет-бутилфеноли, що містять N-аміноімідазолну групу в пара-положенні, [описані у патенті США 4908363] і подані як такі, що мають властивості, які інгібують запалення й едему:



Пізніше [M. OKADA та ін [Chem. Pharm. Bull., 44 (10), 1996, 1871-1879] описали ряд [4-(бромфенілметил)-4-(ціанофеніл)аміно]азолів та їх азинових аналогів:



Встановлено, що похідні імідазолу, які незмінно містять 1-[N-феніламіно]-групу, виявляють несподівано високу ефективність в інгібуванні ароматази.

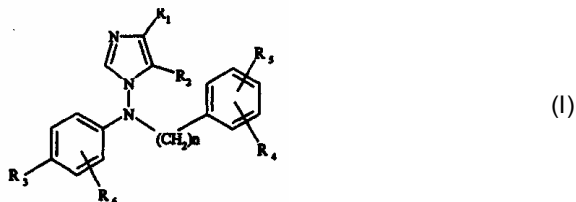
Відповідно, одна із задач цього винаходу полягає в одержанні похідних 1-[N-феніламіно]імідазолу, які є ефективними інгібіторами ароматази.

Інша задача цього винаходу полягає в розробці фармацевтичної композиції, яка містить як активний інгредієнт похідне 1-[N-феніламіно]імідазолу, подане нижче, або фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль вказаної сполуки.

Ще одна задача цього винаходу полягає у застосуванні похідного 1-[N-феніламіно]імідазолу для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики різних захворювань та для керування репродуктивними функціями

ми у жінок, у чоловіків, а також у жіночих та чоловічих особливих диких і хатніх тварин.

Похідні 1-[N-феніламіно]імідазолу за цим винаходом представлені такою загальною формулою (I):



та кислотно-адитивними солями, сольватами та стереоізомірними формами вказаних сполук, де:

- кожний з R₁ і R₂ незалежно означає водень, (C₁-C₆)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл;
- n=0,1,2;
- кожний з R₃, R₄, R₅, і R₆ незалежно означає водень або (C₁-C₆)алкіл, галоген, ціано, (C₁-C₆)алкокси, трифторметил, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)алкілсульфоніл, сульфонамідо, ацил, (C₁-C₆)алкоксикарбоніл або карбоксамідогрупу;
- R₃ і R₆ разом з фенільним кільцем, що їх несе, можуть також утворювати бензофуран або N-метилбензотріазол.

Мається на увазі, що в описі і формулі винаходу термін "(C₁-C₆)алкіл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг з 1-6 атомами вуглецю. Радикал (C₁-C₆)алкіл означає, наприклад, радикал: метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил або гексил.

Мається на увазі, що термін "галоген" означає атом хлору, бром, йоду або фтору.

Мається на увазі, що термін "(C₃-C₈)циклоалкіл" означає насичений моноциклічний вуглеводень з 3-8 атомами вуглецю. Радикал (C₃-C₈)циклоалкіл означає, наприклад, радикал: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил.

Мається на увазі, що термін "(C₁-C₆)алкокси" означає групу OR, в якій R означає вищевказаний (C₁-C₆)алкіл. Радикал (C₁-C₆)алкокси означає, наприклад, радикал: метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, н-пентилокси або ізопентилокси.

Мається на увазі, що термін "ацил" означає групу $\text{R}'-\text{C}(=\text{O})-$, де R' означає водень або вищевказаний (C₁-C₆)алкіл.

Сполуки формули (I) утворюють кислотно-адитивні солі, наприклад, з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібне, або з органічними карбоновими кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота і тому подібне.

Кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких:

- n дорівнює 0 або 1;
- кожний з R₁ і R₂ незалежно означає водень або (C₁-C₆)алкіл;
- R₃ означає ціано або трифторметил;
- R₄ означає водень, (C₁-C₆)алкіл, галоген, ціано, (C₁-C₆)алкокси, трифторметил, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)алкілсульфоніл або (C₁-C₆)алкоксикарбоніл;
- R₅ означає водень, галоген, (C₁-C₆)алкокси або трифторметил;
- R₆ означає водень;
- або R₃ і R₆ разом з фенільним циклом утворюють N-метилбензотріазол. Також кращими є сполуки формули (I), де:

- n дорівнює 0 або 1;
 - кожний з R₁, R₂ і R₆ означає водень;
 - R₄ означає галоген, ціано або трифторметил.
- Особливо кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких R₃ означає ціано; в яких R₅ означає водень або трифторметил; і в яких n дорівнює 1.

Особливо корисні сполуки вибирають з групи, яка містить:

- 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-трифторметилфенілметил)аміно]бензонітрил,
- 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-хлорфенілметил)аміно]бензонітрил,
- 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-ціанофенілметил)аміно]бензонітрил,
- 4,4'-[N-(1H-імідазол-1-іл)аміно]біс-бензонітрил,
- 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-фторфенілметил)аміно]бензонітрил,
- 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфенілметил)аміно]бензонітрил та кислотно-адитивні солі, сольвати або стереоізомірні форми вказаних сполук.

Завдяки особливості сполук, що розглядаються, інгібувати ароматазу та, відповідно, добувати всі джерела ендогенних естрогенів, сполуки за цим винаходом можуть бути використані окремо або в комбінації з іншими активними інгредієнтами для лікування або профілактики будь-якого естроген-залежного порушення або для керування естроген-регульованими репродуктивними функціями у людей, а також у диких або хатніх тварин.

Оскільки молочні залози є найбільш сприйнятливими об'єктами естроген-стимульованої проліферації та/або диференціації, інгібітори ароматази є особливо корисними у терапії або профілактиці доброякісних хвороб молочної залози у жінок, гінекомастії у чоловіків та доброякісних або злоякісних пухлин молочної залози з наявністю або відсутністю метастазів як у чоловіків, так і у жінок [Brodie AM and Njar VC, Steroids, 2000, 65:171-179; Pritchard KI, Cancer, 2000, 85, suppl 12: 3065-3072], або у чоловічих та жіночих особливих хатніх тварин.

Завдяки залученню естрогенів у механізми овуляції, імплантації та вагітності, інгібітори ароматази за цим винаходом можуть бути використані, відповідно, з контрацептивною, контрагестивною або абортивною метою у жінок [Njar VC and Brodie AM, Drugs, 1999, 58: 233-255], а також у самок диких або хатніх тварин.

Матка є іншим репродуктивним органом, що реагує на естрогенну стимуляцію, і через те інгібування ароматази є корисним для лікування або попередження ендометріозу, доброякісних хвороб матки або доброякісних або злоякісних пухлин матки з наявністю або відсутністю метастазів у жінок [Njar VC and Brodie AM, *Drugs*, 1999, 58: 233-255] або у самок хатніх тварин.

Оскільки яєчник є фізіологічним джерелом естрогену, інгібітори ароматази можуть бути використані для лікування аномального або несвочасного оваріального продукування естрогену, такого як синдром полікістозних яєчників або передчасна статева зрілість, відповідно [Bulun et al., *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 61: 133-139]. Оваріальні, а також неоваріальні, але естроген-продуковані доброякісні або злоякісні пухлини з наявністю або відсутністю метастазів (Sasano H and Harada N, *Endocrine Reviews*, 1998, 19: 593-607] також можна ефективно виліковувати інгібіторами ароматази за цим винаходом.

У чоловіків передміхурова залоза та тестикулярні тканини також реагують на естрогенну стимуляцію [Abney TO, *Steroids*, 1999, 64: 610-617; Carreau S et al., *Int J Androl*, 1999, 22: 133-138]. Тому інгібітори ароматази можуть бути використані для лікування або попередження доброякісних [Sciarra F and Toscano V, *Archiv Androl*, 2000, 44: 213-220] або злоякісних пухлин передміхурової залози з наявністю або відсутністю метастазів [Aucier G et al., *Oncologist*, 2000, 5: 36-44] або для лікування, попередження порушення або регуляції сперматогенезних функцій або дисфункцій у чоловіків, а також самців диких або хатніх тварин.

Відомо також, що естрогени залучені у регуляцію оновлення кісток, тому інгібітори ароматази можуть бути корисними, окремо або у комбінації з іншими антирезорбтивними або проостеогенними засобами, у лікуванні або профілактиці кісткових порушень згідно з відповідними терапевтичними схемами або режимами. Крім того, естрогени залучені у регуляцію балансу між преобладаючими імунними функціями Th₁ і Th₂ і тому можуть бути корисними у лікуванні або попередженні гендерно-залежних аутоімунних захворювань, таких як вовчак, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит і тому подібне.

Коли сполуки формули (I) вводять для лікування або попередження естроген-залежних порушень, вказані сполуки можна комбінувати з одним або декількома іншими терапевтичними ендокринними гормональними препаратами, що стосуються статевої функції. У разі регуляції або керування репродуктивними функціями, такими як чоловіча або жіноча плодовитість, вагітність, аборт або пологи, сполуки формули (I) можуть бути комбіновані, наприклад, з агоністом або антагоністом LH-RH, естропрогестативним контрацептивом, прогестинном, антипрогестинном або простагландинном. Коли сполуки формули (I) призначені для лікування або попередження доброякісних або злоякісних захворювань молочної залози, матки або яєчника, вказані сполуки можуть бути комбіновані, наприклад, з антипрогестинном, прогестинном або агоністом або антагоністом LH-RH. У разі ліку-

вання або попередження доброякісних або злоякісних захворювань передміхурової залози або яєчка, сполуки формули (I) можуть бути комбіновані, наприклад, з антиандрогеном, прогестинном, інгібітором ліази або агоністом або антагоністом LH-RH.

Термін "комбінований" означає будь-який протокол для спільного введення сполуки формули (I) та однієї або більше інших фармацевтичних речовин, незалежно від природи, часу введення та зміни дози з часом для будь-якої з речовин. Спільне введення може бути, наприклад, паралельним або послідовним.

Таким чином, винахід відноситься також до способу лікування або попередження вищевказаних захворювань, що містить введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі вказаної сполуки, необов'язково, у комбінації з іншим активним інгредієнтом.

Для лікування або попередження будь-якого з цих захворювань сполуки формули (I) можуть бути введені, наприклад, перорально, місцево, парентерально, у стандартних лікарських сумішах, що містять загальноприйняті нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і розріджувачі. Ці дозовані форми наведені як приклади, але спеціалістами в галузі фармації можуть бути розроблені інші лікарські форми для введення сполуки формули (I). Термін парентеральний, як він використаний в описі, вміщує підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтратенальні способи ін'єкції або інфузії. Окрім застосування для лікування людей сполуки за винаходом є ефективними для лікування теплокровних, таких як миші, пацюки, коні, велика рогата худоба, вівці, собаки, кішки та інші.

Фармацевтичні композиції, що містять активний інгредієнт, можуть бути у придатній для перорального вживання формі, наприклад, такій як таблетки, пастилки, коржі, водні або олійні суспензії, порошки або гранули, що диспергуються, емульсії, тверді або м'які капсули, або сиропи чи еліксири. Композиції, призначені для перорального вживання, можуть бути одержані будь-яким способом, відомим з рівня техніки для одержання фармацевтичних сумішей, і такі композиції можуть містити один або більше засобів, що вибирають з групи, яка містить підсолоджувачі, коригенти, барвники та консерванти, які забезпечують фармацевтично вишукані та приємні на смак препарати. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, які є зручними для одержання таблеток. Цими наповнювачами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранульовальні та дезінтегрувальні засоби, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні засоби, наприклад, крохмаль, желатин або камедь акації, та мастильні засоби, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без оболонки або на таблетки може бути на-

несена відомими способами оболонка, що перешкоджає розпаду та поглинанню у шлунково-кишковому тракті, тим самим забезпечується уповільнена дія впродовж тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний такий матеріал для затримки часу, як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат.

Оболонка також може бути нанесена способом, [описаним у патентах США 4256108, 4166452 та 4265874], з метою одержання осмотичних терапевтичних таблеток для регульованого вивільнення. Сполуки для перорального вживання можуть також бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водним або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії містять активний інгредієнт у суміші з наповнювачами, які підходять для одержання водних суспензій. Такими наповнювачами є суспендувальні засоби, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і камедь акації; диспергувальними або змочувальними засобами, наприклад, природними фосфатидами, такими як лецитин, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксietиленстеаратом, або продуктами конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанолом, або продуктами конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, утвореними жирними кислотами та гекситом, такими як поліоксietиленсорбітмоноолеат, або продуктами конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, утвореними жирними кислотами та ангідридами гекситів, наприклад, з поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів, наприклад, етил- або n-пропіл-п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше коригентів та один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути приготовані шляхом суспендування активного інгредієнта у рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії або мінеральній олії, такий як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувачі, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для одержання приємного на смак перорального препарату можуть бути додані вищевказані підсолоджувачі та коригенти. Для схоронності таких композицій може бути доданий антиоксидант, такий як аскорбінова кислота.

Порошки і гранули, що диспергуються, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, містять активний інгредієнт у суміші з диспергувальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом та одним або більше консервантами. Прикладами придатних диспергува-

льних або змочувальних засобів і суспендувальних засобів є вищевказані засоби. Можуть також бути присутніми додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, коригенти та барвники. Фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть також бути у формі емульсії масло-у-воді. Масляною фазою може слугувати рослинна олія, наприклад, арахісова олія, оливкова олія, або мінеральна олія, наприклад, рідкий парафін, або їх суміші. Придатними емульгувальними засобами можуть слугувати природні фосфатиди, наприклад, соєвий лецитин, та ефіри або неповні ефіри, утворені жирними кислотами та ангідридами гекситів, наприклад, сорбітанмоноолеат, та продукти конденсації вказаних неповних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксietиленсорбітанмоноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі та коригенти.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкції. Така суспензія може бути приготована згідно з відомим рівнем техніки із застосуванням вищевказаних придатних диспергувальних або змочувальних засобів та суспендувальних засобів. Стерильний препарат для ін'єкції може також бути у вигляді стерильного розчину або стерильної суспензії для ін'єкції у нетоксичному парентерально-прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину у 1,3-бутандіолі. Як прийнятні розріджувачі та розчинники можуть також бути використані вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як середовище, що розчиняє або суспендує, звичайно використовують стерильні нелетучі масла. З цією метою може бути використане будь-яке пом'якшуюче нелетуче масло, включаючи моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування у препаратах для ін'єкції. Для лікування вищевказаних станів використовують дозування в інтервалі від близько 0,0001мг до близько 20мг/кг маси тіла на день, або альтернативно, в інтервалі від близько 0,1мг до близько 2000мг на пацієнта на день.

Кількість активного інгредієнта, яка може бути об'єднана з носіями для одержання разової лікарської форми, змінюється залежно від пацієнта, який піддається лікуванню, та конкретного способу введення. Стандартні лікарські форми звичайно містять приблизно від 0,1мг до 400мг, краще, від 1мг до 100мг, активного інгредієнта, в основному 0,1мг, 1мг, 2мг, 5мг, 10мг, 20мг, 40мг, 50мг, 60мг, 80мг, 100мг або 400мг.

Зрозуміло, проте, що конкретний рівень дози для кожного окремого пацієнта варіюється залежно від факторів, до складу яких входить вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієта, час введення, спосіб введення, швидкість виведення, комбінації лікарських засобів і складність конкретного захворювання, яке виліковують.

Похідні 1-N-феніламіно-1H-імідазолу формули (I) за винаходом та кислотно-адитивні солі, що їм відповідають, можуть бути одержані за такою загальною схемою 1.

Згідно зі схемою 1 похідне аніліну (1) конденсують з альдегідом формули (2) та проміжний імін

відновлюють натрійборгидридом або гідрогенізують, використовуючи оксид паладію або платини як каталізатор, що дає N,N-дизаміщений анілін (3). Вказаний анілін (3) може також бути одержаний шляхом взаємодії галогенової похідної (8) з аніліном формули (1).

N,N-дизаміщений анілін (3) перетворюють на відповідну нітросо-похідну, використовуючи стандартні умови, потім відновлюють, одержуючи 1,1-дизаміщений гідразин формули (4). Альтернативно, 1,1-дизаміщений гідразин (4) може бути одержаний шляхом селективного N-алкілювання сполуки формули (7) сполукою формули (8) із використанням умов, [описаних U. LERCH та J. KÖNIG (Synthesis, 1983, 2,157-8)].

Після чого конденсація (4) з діалкілоксіалкілізотіоціанатною або етилендіоксіалкілізотіоціанатною похідною дає тіосемікарбазид (5), який перетворюють на 1-аміноімідазол-2-тіон (6) шляхом обробки кислотою, такою як оцтова кислота або сірчана кислота.

Десульфурізація (6) в оцтовій кислоті в умовах, [описаних S.GRIVAS та E.RONNE у Acta Chemica Scandinavia, 1995, 49, 225-229], дає кінцеву похідну 1-N-феніламіно-1H-імідазолу (I), яку, необов'язково, перетворюють на одну з фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей. Альтернативно, сполука (I), де R₃ або R₆ означає електроноакцепторну групу, може бути одержана конденсацією N-імідазолоаніліну (9) з галогеновою похідною (8).

Наступні приклади та випробування наведені з метою ілюстрування винаходу і не можуть розглядатись як такі, що обмежують.

Одержання N-алкіланілінів (3)

Приклад 1

N-(4-хлорфенілметил)-4-ціаноанілін

До розчину 4-хлорбензальдегіду (35,69г, 0,253моль) в абсолютному етанолі (250мл) додають порціями 4-амінобензонітрил (30г, 0,253моль).

Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3год., осад фільтрують, промивають діетиловим ефіром і виливають у 1/1 суміш ТГФ/етанол (250мл). Утворену суспензію охолоджують льодом, додають порціями NaBH₄ (4,8г, 0,127моль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 0,75год. Після додання оцтової кислоти (3мл) і води (500мл) осад фільтрують, промивають водою і сушать, одержуючи білу тверду речовину (51,27г, 84%), т.пл. 130°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 4,35 (д, 2H), 4,75 (с, 1H), 6,55 (д, 2H), 7,20-7,50 (м, 6H).

Використовуючи аналогічну методику, але замінюючи 4-хлорбензальдегід на

- 4-метоксибензальдегід,

- 3-фтор-4-метоксибензальдегід,

одержують

- 4-ціано-N-(4-метоксифенілметил)анілін (т.пл. 109°C) та

- 4-ціано-N-(3-фтор-4-метоксифенілметил)анілін (т.пл. 108°C), відповідно.

Приклад 2

4-ціано-N-(4-метилфенілметил)анілін

Суміш п-толуальдегіду (40,68г, 0,338моль), 4-амінобензонітрилу (40г, 0,338моль) та 5% Pd/C (4г) в абсолютному етанолі (300мл) гідрують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш розріджують метиленхлоридом, фільтрують на целіті та концентрують досуха. Кристалізація з етанолу дає білу тверду речовину (74,9г, 99%), т.пл. 100°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 2,35 (с, 3H), 4,3 (д, 2H), 4,7 (с, 1H), 6,55 (д, 2H), 7,10-7,30 (м, 4H), 7,35 (д, 2H).

Використовуючи аналогічну методику, але замінюючи п-толуальдегід на

- 4-ціанобензальдегід,

- 3,4-диметоксибензальдегід,

одержують

- 4-ціано-N-(4-ціанофенілметил)анілін (т.пл. 156°C) та

- 4-ціано-N-(3,4-диметоксифенілметил)анілін (т.пл. 150°C), відповідно.

Одержання N,N-дизаміщених гідразинів (4)

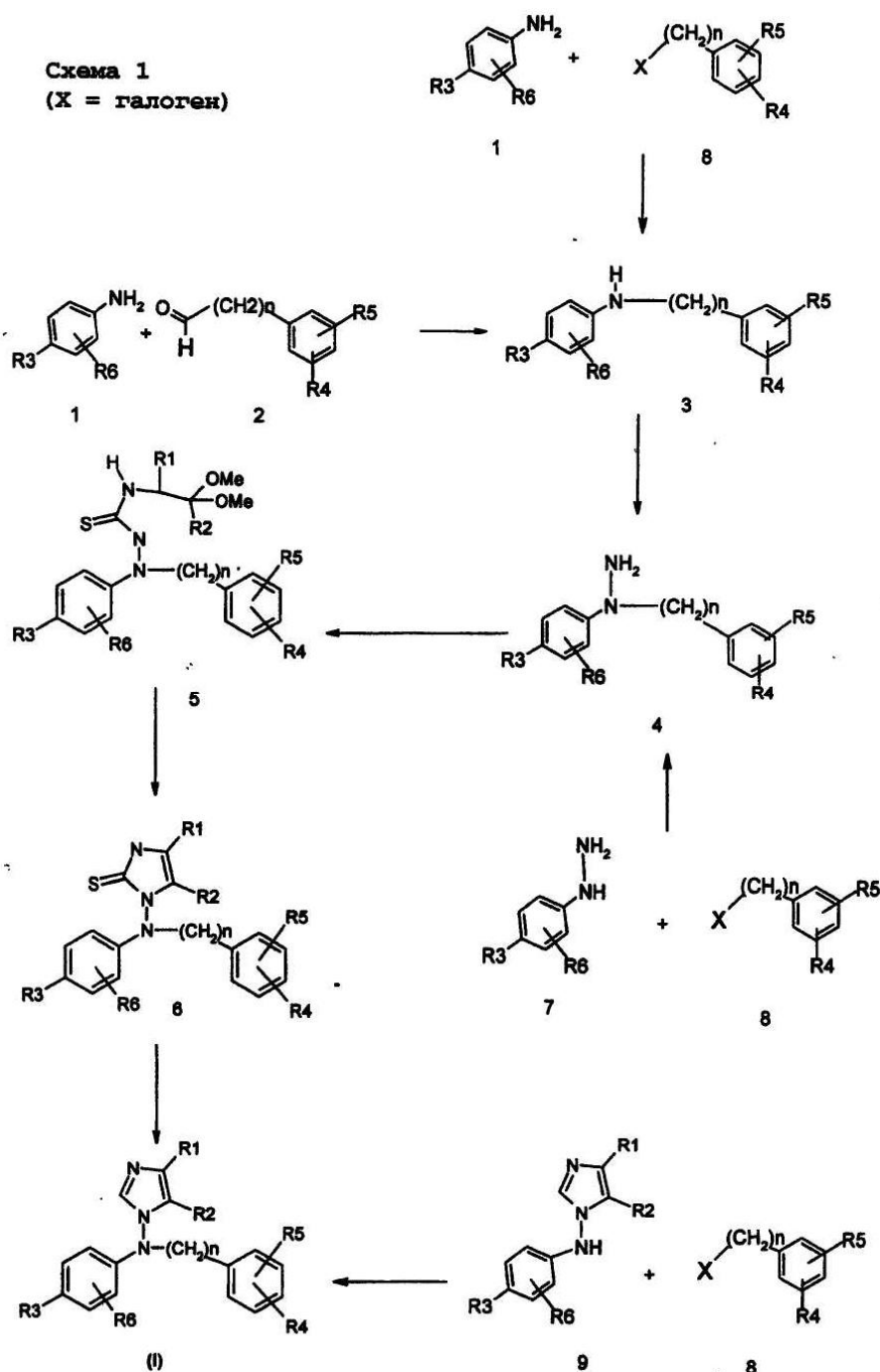
Вказані сполуки звичайно одержують за методикою, [описаною у Tetrahedron 1982, 38(3): 419-423 та Organic Functional Group Preparations 1968,1: 374-376].

Приклад 3

N¹-(4-хлорфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідразин

До охолоджуваної льодом суспензії 4-ціано-N-(4-хлорфенілметил)аніліну (30г, 0,125моль) у 2н. H₂SO₄ (150мл) додають розчин нітриту натрію (9,48г, 0,137моль) у воді (30мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2год. Додають розчин нітриту натрію (9,48г, 0,137моль) у воді (30мл) і реакційну суміш перемішують впродовж ночі. Додають розчин нітриту натрію (6,6г, 0,095моль) у воді (20мл) і реакційну суміш перемішують впродовж 1год. Після екстракції етилацетатом органічний шар промивають поспільовно насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом натрію та випарюють у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину (30,5г). До суспензії одержаної твердої речовини у суміші з діетилового ефіру (60мл), AcOH (60мл) і води (60мл) додають цинковий порошок (24,5г, 0,375моль) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 35°C. Суміш перемішують впродовж 2год., додають AcOH (60мл), воду (60мл) та цинк (6г) і перемішування продовжують ще впродовж 0,5год. Після додавання ефіру (200мл) реакційну суміш фільтрують, неорганічну речовину промивають етилацетатом, продукт екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Розчинники концентрують у вакуумі

Схема 1
(X = галоген)



і кристалізацією з діізопропілового ефіру одержують тверду речовину (18,78г, 58%), т.пл. 90°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 3,75 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 7,05 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,49 (д, 2H).

Використовуючи аналогічну методику, але замінюючи 4-ціано-N-(4-хлорфенілметил)анілін на

- 4-ціано-N-(4-метоксифенілметил)анілін,
- 4-ціано-N-(3-фтор-4-метоксифенілметил)анілін,
- 4-ціано-N-(4-метилфенілметил)анілін,
- 4-ціано-N-(4-ціанофенілметил)анілін,
- 4-ціано-N-(3,4-диметоксифенілметил)анілін,
- 4-бром-N-(4-ціанофенілметил)анілін,

одержують

- N¹-(4-метоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідазин (т.пл. 74°C),
- N¹-(3-фтор-4-метоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідазин (т.пл. 102°C),
- N¹-(4-метилфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідазин (т.пл. 74°C),
- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідазин (т.пл. 215°C),
- N¹-(3,4-диметоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідазин (т.пл. 134°C) та
- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(4-бромфеніл)гідазин (т.пл. 114°C), відповідно.

Приклад 4

N^1 -(4-трифторметилфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин

В атмосфері азоту порошкоподібний амід натрію (95%, 4,8г, 0,117моль) вносять при перемішуванні у колбу, яка містить ТГФ (100мл). Розчин охолоджують льодом і додають порціями 4-ціанофенілгідразингідрохлорид [одержаний за Jose L. Castro et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 3023-3032] (10г, 0,058моль). Крижану баню забирають і крізь оранжеву суспензію пропускають потік азоту впродовж 1год. для видалення більшої частини розчиненого аміаку. При охолодженні льодом додають 4-трифторметилбензилхлорид (12г, 0,062моль), потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1,5год. і виливають у воду (100мл). Після екстракції етилацетатом органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і випарюють у вакуумі. Тритуровання з діізопропілового ефіру дає жовту тверду речовину (7,5г, 43%), т.пл. 98°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 3,8 (с, 2H), 4,8 (с, 2H), 7,05 (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,5 (д, 2H), 7,6 (д, 2H).

Використовуючи аналогічну методику, але замінюючи 4-трифторметилбензилхлорид на

- 4-фторбензонітрил,
 - 4-фторбензилбромід,
 - 4-метилтіобензилхлорид,
 - 3,4-дифторбензилхлорид,
 - 2,4-дифторбензилхлорид,
 - 3,5-дифторбензилхлорид,
 - 4-бромбензилбромід,
- одержують
- N^1 -біс-(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 222°C),
 - N^1 -(4-фторфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 114-115°C),
 - N^1 -(4-метилтіофенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 72°C),
 - N^1 -(3,4-дифторфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 72°C),
 - N^1 -(2,4-дифторфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 70°C),
 - N^1 -(3,5-дифторфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 124°C) та
 - N^1 -бромфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразин (т.пл. 90°C), відповідно.

Приклад 4А

N^1 -(4-ціаноазенілметил)- N^1 -(4-метоксифеніл)гідразин

Хлорметилбензонітрил (25г, 164,90ммоль) вносять при перемішуванні у колбу, яка містить толуол (200мл) і тріетиламін (46,40мл, 329,80ммоль). Додають порціями 4-ціанофенілгідразингідрохлорид [одержаний за Jose L. Castro et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 3023-3032] (28,80г, 164,90ммоль) і реакційну суміш перемішують 3год. при нагріванні до кипіння зі зворотним холодильником. Після охолодження суміш фільтрують, промивають толуолом (50мл) і водою (200мл) та одержують білу тверду речовину (27,20г, 65%), т.пл. 115°C.

1H ЯМР ($DMCO$ d_6): 3,65 (с, 3H), 4,30 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 6,77 (д, 2H), 6,94 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,76 (д, 2H).

Одержання імідазолів формули (I)

Приклад 5

4-[N -(1H-імідазол-1-іл)- N -(4-трифторметилфеніл)аміно]бензонітрил

До охолодженого розчину (10-15°C) третбуОК (1,06г, 0,00895моль) у $DMCO$ (18мл) додають порціями N -(1H-імідазол-1-іл)-4-трифторметиланілін (1,85г, 0,00814моль) (одержаний десульфуризацією з відповідного 2,3-дигідро-1H-імідазол-2-тіону, [J.G.Schantl, Heterocycles, 37(3), 1873, 1994]). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1год., потім додають 4-фторбензонітрил (0,936г, 0,00773моль) до $DMCO$ (18мл), реакційну суміш перемішують впродовж 2 год. і виливають у воду концентрований розчин гідроксиду натрію. Осад збирають і сушать у вакуумі. Флеш-хроматографія на силікагелі (суміш толуол/діоксан: 7/3) і кристалізація з діізопропілового ефіру дають тверду речовину (1,6г, 60%), т.пл. 104°C.

Аналіз Розраховано: C: 62,2; H: 3,38; F: 17,36; N: 17,07.

Знайдено: C: 62,22; H: 3,40; F: 17,3; N: 17,1.

1H ЯМР ($DMCO$ d_6): 6,96 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,31 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,6-7,85(м, 4H), 7,87(с, 1H).

Приклад 6

4-[N -(1H-імідазол-1-іл)- N -(4-трифторметилфенілметил)аміно]бензонітрил

а) 4-[N -(2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл-2-тіон)- N -(4-трифторметилфенілметил)аміно] бензонітрил

До суспензії N^1 -(4-трифторметилфенілметил)- N^1 -(4-ціанофеніл)гідразину (7,5г, 0,025моль) в етанолі (100мл) додають краплями 2,2-диметоксietiлізотіоціанат (4г, 0,027моль) і реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотнім холодильником впродовж 2год. Після охолодження розчинник випаровують у вакуумі, одержаний осад виливають у 2н H_2SO_4 (20мл) і суспензію нагрівають до температури кипіння зі зворотнім холодильником впродовж 0,3год. Після екстракції етилацетатом органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на силікагелі (толуол/діоксан: 8/2) та тритуровання із суміші діізопропіловий ефір/етанол дають жовту тверду речовину (2,7г, 28%), т.пл. 200°C.

1H ЯМР ($DMCO$ d_6): 5-5,4 (м, 2H), 6,65 (д, 2H), 6,95 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,7 (м, 6H).

б) 4-[N -(1H-імідазол-1-іл)- N -(4-трифторметилфенілметил)аміно]бензонітрил

35% пероксид водню (1,1мл, 0,035моль) додають краплями до охолоджуваної льодом суспензії 4-[N -(2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл-2-тіон)- N -(4-трифторметилфенілметил)аміно]бензонітрилу (2,7г, 0,0072моль) в оцтовій кислоті (20мл). Після того, як ТСХ підтвердить завершення взаємодії, реакційну суміш розріджують водою, доводять до рН11 за допомогою гідроксиду натрію, обробляють гідросульфідом натрію та екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на силікагелі (суміш толуол/етилацетат: 7/3, потім 6/4) і кристалізація з діізопропілового ефіру дають тверду речовину (1г, 41%), т.пл. 134°C.

Аналіз Розраховано: C: 63,1; H: 3,8; N: 16,3.

Знайдено: C: 63,4; H: 3,58; N: 16,3.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,15 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,5-7,9 (м, 7H). M⁺=342.

Використовуючи аналогічну методику, але замінюючи N¹-(4-трифторметилфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин на

- N¹-(4-хлорфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-метоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(3-фтор-4-метоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-метилфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(3,4-диметоксифенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-бис-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-фторфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-метилтіофенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(3,4-дифторфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(2,4-дифторсренілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(3,5-дифторфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-бромфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(4-бромфеніл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(1-метилбензотріазол-6-іл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(3-трифторметил-4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(фенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофеніл)-N¹-(3-трифторметил-4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(3-фторфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-метоксикарбонілфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

- N¹-(4-ціанофеніл)-N¹-(4-фторфеніл)гідрозин,

- N¹-(3-трифторметилфенілметил)-N¹-(4-ціанофеніл)гідрозин,

одержують, відповідно, такі сполуки:

Приклад 7

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-хлорфенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид

Т.пл. 190°C.

Аналіз Розраховано: C: 59,15; H: 4,09; Cl: 20,54; N: 16,23.

Знайдено: C: 59,04; H: 3,99; Cl: 20,5; N: 16,2.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,15 (с, 2H), 6,95 (д, 2H), 7,4 (с, 4H), 7,75 (м, 3H), 8,10 (с, 1H), 9,6(с,1H).

Приклад 8

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метоксифенілметил)аміно]бензонітрил гідро хлорид

Т.пл. 178°C.

Аналіз Розраховано: C: 63,44; H: 5,03; Cl: 10,40; N: 16,44.

Знайдено: C: 63,4; H: 5,01; Cl: 10,4; N: 16,6.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 3,70 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 6,85 (д, 2H), 7 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,80 (д, 2H), 8,1 (с, 1H), 9,50 (с, 1H).

Приклад 9

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3-фтор-4-метоксифенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид

Т.пл. 190°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 3,80 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 7 (д, 2H), 7,05-7,15 (м, 2H), 7,30 (д, 1H), 7,8 (д, 2H), 7,75 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 9,50 (с, 1H).

Приклад 10

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метилфенілметил)аміно]бензонітрил

Т.пл. 156°C.

Аналіз Розраховано: C: 74,98; H: 5,59; N: 19,43.

Знайдено: C: 74,55; H: 5,56; N: 19,3.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 2,25 (с, 3H), 4,95 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,10 (д, 2H), 7,2(д,2H),7,35(с,1H),7,70(м,3H).

Приклад 11

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-ціанофенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид

Т.пл. 195°C.

Аналіз Розраховано: C: 64,38; H: 4,2; Cl: 10,56; N: 20,86.

Знайдено: C: 64,31; H: 4,29; Cl: 10,6; N: 20,9.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,30 (с, 2H), 7,10 (д, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,70-8 (м, 5H), 8,17 (с, 1H),9,7(с, 1H)

Приклад 12

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3,4-диметоксифенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид

Т.пл. 167°C.

Аналіз Розраховано: C: 61,54; H: 5,16; Cl: 9,56; N: 15,11.

Знайдено: C: 61,39; H: 5,13; Cl: 9,57; N: 15,1.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 3,70 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 5 (с, 2H), 6,65-7,15 (м, 5H), 7,75 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 9,5 (с, 1H).

Приклад 13

4,4-[N-(1H-імідазол-1-іл)аміно]біс-бензонітрилгідрохлорид

Т.пл. 199°C.

Аналіз Розраховано: C: 63,46; H: 3,76; Cl: 11,02; N: 21,76.

Знайдено: C: 63,2; H: 3,81; Cl: 11,0; N: 21,9.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 7,26 (д, 4H), 7,9 (с, 1H), 7,92 (д, 4H), 8,30 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).

Приклад 14

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-фторфенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид-гемігідрат

Т.пл. 176-178°C.

Аналіз Розраховано: C: 60,45; H: 4,48; F: 5,62; Cl: 10,05; N: 16,59.

Знайдено: C: 60,71; H: 4,64; F: 5,54; Cl: 10,6; N: 17,0.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,15 (с, 2H), 7,2 (т, 2H), 7,4 (кв, 2H), 7,8 (с, 1H), 7,0-7,8 (AB, 4H),9,6(с, 1H).

Приклад 15

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метилтіофенілметил)аміно]бензонітрил

Т.пл. 128°C.

Аналіз Розраховано: C: 67,56; H: 5,03; N: 17,5; S: 10,02.

Знайдено: C: 67,12; H: 4,90; N: 17,2; S: 9,51.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 2,4 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,15-7,3 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 7,7(м,3H).

Приклад 16

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метилсульфонілфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 190°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 3,2 (с, 3H), 5,2 (с, 2H), 6,6 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,6-7,9 (м, 7H).

Приклад 17

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3,4-дифторфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 132°C.

Аналіз Розраховано: C: 65,86; H: 3,9; N: 18,07.

Знайдено: C: 65,47; H: 3,78; N: 18,1.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,0 (с, 2H), 6,7 (д, 2H), 6,9-7,8 (м, 8H).

Приклад 18

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(2,4-дифторфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 149°C.

Аналіз Розраховано: C: 65,86; H: 3,9; N: 18,07.

Знайдено: C: 66,0; H: 3,84; N: 18,2.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,1 (с, 2H), 6,7 (д, 2H), 6,9-7,8 (м, 8H).

Приклад 19

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3,5-дифторфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 170°C.

Аналіз Розраховано: C: 65,86; H: 3,9; N: 18,07.

Знайдено: C: 65,73; H: 3,8; N: 18,02.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,1 (с, 2H), 6,6 (д, 2H), 7-7,2 (м, 4H), 7,5 (с, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,9(с,1H).

Приклад 20

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-бромфенілметил)аміно]бензонітрилгідрохлорид
Т.пл. 125°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 5 (с, 2H), 6,8 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,25 (м, 3H), 7,35 (с, 1H), 7,4 (д, 2H), 7,65 (д,2H), 9,85 (с,1H).

Приклад 21

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-бромфеніл)амінометил]бензонітрил
Т.пл. 138°C.

Аналіз Розраховано: C: 57,81; H: 3,71; N: 15,86; Br: 22,62.

Знайдено: C: 57,85; H: 3,7; N: 15,9; Br: 23,2.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 4,85 (с, 2H), 6,5 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,25-7,55 (м, 5H), 7,6 (д, 2H)

Приклад 22

4-[N-(1-метилбензотріазол-6-іл)-N-(1H-імідазол-1-іл)амінометил]бензонітрил
Т.пл. 184°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 4,20 (с, 3H), 5,1 (с, 2H), 6,5 (дд, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,7-7,85 (м, 3H), 7,9 (д, 1H)

Приклад 23

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-ціанофенілметил)аміно]-3-трифторметилбензонітрил
Т.пл. 226°C.

Аналіз Розраховано: C: 62,18; H: 3,29; N: 19,08.

Знайдено: C: 61,89; H: 3,35; N: 18,9.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,25 (с, 2H), 6,8-7,05 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,8 (д, 3H), 8,05 (д, 1H)

Приклад 24

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(фенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 107°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,05 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,25-7,4 (м, 6H), 7,65-7,75 (м, 3H)

Приклад 25

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-ціанофеніл)аміно]-3-трифторметилбензонітрил
Т.пл. 166°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 7,2 (м, 3H), 7,3 (д, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 8,15 (д, 1H), 8,25 (с,1H)

Приклад 26

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3-фторфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 112°C.

Аналіз Розраховано: C: 69,9; H: 4,48; N: 19,18.

Знайдено: C: 69,38; H: 4,35; N: 19,3.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,05 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,05-7,25 (м, 3H), 7,3-7,45 (м, 2H), 7,7-7,85 (м, 3H)

Приклад 27

Метил 4-[N-(4-ціанофеніл)-N-(1H-імідазол-1-іл)амінометил]бензоат
Т.пл. 178°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 3,85 (с, 3H), 5,15 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,5 (д, 2H), 7,65-7,8 (м, 3H), 7,9 (д, 2H).

Приклад 28

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-фторфеніл)аміно]бензонітрил
Т.пл. 113°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 6,45 (д, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 2H), 7,5-7,7 (м, 5H), 8,2 (с,1H)

Приклад 29

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(3-трифторметилфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 122°C.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 5,15 (с, 2H), 6,7 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,5-7,8 (м, 7H).

Використовуючи методику, аналогічну тій, що наведена у прикладі 6, але замінюючи 2-ізоціанатоацетальдегіддиметилацеталь на

- 2-

ізотіоціанатопропіональдегіддиетилацеталь,

- 1-ізотіоціанатопропан-2-ондіетилацеталь,

- 2-ізотіоціанатобутан-3-ондіетилацеталь, одержують такі сполуки:

Приклад 30

4-[N-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-N-(4-бромфенілметил)аміно]бензонітрил
Т.пл. 152°C.

Аналіз Розраховано: C: 58,9; H: 4,11; N: 15,26.

Знайдено: C: 58,67; H: 4,16; N: 15,3.

¹H ЯМР (ДМСО d₆): 2,1 (с, 3H), 5 (с, 2H), 6,65 (д, 2H), 7,05 (с, 1H), 7,3 (д, 2H), 7,5 (д, 2H), 7,6 (с, 1H), 7,7 (д, 2H).

M⁺=366.

Приклад 31

4-[N-(5-метил-1H-імідазол-1-іл)-N-(4-бромфенілметил)аміно]бензонітрил

Т.пл. 152°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 2 (с, 3H), 4,9-5,2 (м, 2H), 6,65 (д, 2H), 7 (с, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,5 (д, 2H), 7,6 (д, 2H), 9,25 (с, 1H)

M⁺=366.

Приклад 32

4-[N-(4,5-диметил-1H-імідазол-1-іл)-N-(4-бромфенілметил)аміно]бензонітрил

Т.пл. 150°C.

Аналіз Розраховано: C: 59,8; H: 4,49; N: 14,7.

Знайдено: C: 58,7; H: 4,41; N: 14,6.

¹H ЯМР (DMCO d₆): 1,9 (с, 3H), 2,1 (с, 3H), 4,95-5,25 (м, 2H), 6,6 (д, 2H), 7,3-7,8 (м, 7H)

M⁺=380.

Приклад 33

4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метоксибеніл)аміно]метилбензонітрил

а) 4-[N-(2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл-2-тіон)-N-(4-метоксибеніл)аміно]метилбензонітрил

До суспензії N¹-(4-ціанофенілметил)-N¹-(4-метоксибеніл)гідразину (27,10г, 106,98ммоль) в етанолі (250мл) додають краплями 2,2-диметоксисетилізотиоціанат (17,30г, 117,67ммоль) і реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотнім холодильником впродовж 2 год. Після охолодження розчинник випаровують у вакуумі, одержане масло розріджують сумішшю оцтова кислота/вода (9/1, 250мл) і суспензію нагрівають до температури кипіння зі зворотнім холодильником впродовж 1,5 год. і при кімнатній температурі впродовж ночі. Одержаний залишок виливають у воду (1400мл) і збирають коричневий осад. Після тритування з етанолом коричнева тверда речовина дає білий твердий продукт (9,60г, 27%), т.пл.: 150°C.

¹H ЯМР (DMCO d₆): 3,70 (с, 3H), 5,08 (с, 2H), 6,60 (д, 2H), 6,75-7,00 (м, 3H), 7,20 (с, 1H), 7,80 (с, 4H).

б) 4-[N-(1H-імідазол-1-іл)-N-(4-метоксибеніл)аміно]метилбензонітрил

35% пероксид водню (1,1мл, 0,035ммоль) додають краплями до охолоджуваної льодом суспензії 4-[N-(2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл-2-тіон)-N-(4-метоксибеніл)аміно]метилбензонітрилу (9,50г, 28,24ммоль) в оцтовій кислоті (50мл). Після того, як ТСХ підтвердить завершення взаємодії, реакційну суміш розріджують водою, доводять до pH11 за допомогою гідроксиду натрію, обробляють гідросульфідом натрію та екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Флеш-хроматографія на силікагелі (суміш толуюл/діоксан: 6/4) дає чисте оранжеве масло (5,80г, 67%).

¹H ЯМР (DMCO d₆): 3,70 (с, 3H), 4,90 (с, 2H), 6,60-7,00 (м, 5H), 7,40 (с, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,78 (д, 2H).

Кристалізація з хлористоводневого етанолу дає білі кристали (5,70г, 66%).

Т.пл. 207°C.

¹H ЯМР (DMCO d₆): 3,70 (с, 3H), 4,97 (с, 2H), 6,93 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,84 (д, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,55 (с, 1H).

Результати біологічних випробувань

Випробування in vitro

Клітинна лінія JEG-3, одержана з плацентарної хореокарциноми людини, є, за своєю природою, дуже багатою ароматазою людини [Bahn RS et al., J Clin Endocrinol Metab, 1981, 52: 447-450] і, відповідно, корисною практичною біологічною системою для скринінгу й оцінки передбачуваних інгібіторів ароматази in vitro [Yue W and Brodie AM, J Steroid Biochem Mol Biol, 1997, 63: 317-328]. Вихідну лінію клітин JEG-3 вирощують до 80% злиття у моношарах, використовуючи пластикові колби, у мінімальному середовищі Голка з 1г/л глюкози і без 10% сироватки плоду теля, при pH7,4 і 37°C, в атмосфері 5% CO₂. Потім, за 24 години до визначення активності ароматази, клітини JEG-3 розподіляють для культивування по 96-лункових мікропланшетах (60000-100000 життєздатних клітин у 100мкл культурального середовища на комірку); після 24 годин мікропланшети промивають і додають свіже середовище, яке містить радіоактивний субстрат ароматаз (1β-³H-андростендіон, 10нМ) разом зі сполукою, яку випробовують, розчиною 1% диметилсульфоксидом, при інтервалі концентрацій, що випробовують, від 10⁻¹² до 10⁻⁴М у загальному об'ємі 150мкл. Через дві години після початку інкубації 100мкл супернатантів переносять на нові гомологічні 96-лункові мікропланшети. Розчин, який містить навантажений декстраном вугільний пил (1%), додають у кожную комірку (100мкл/комірка); після витримання впродовж 10 хвилин на льоду мікропланшети центрифугують (1500г) понад 10 хвилин при 4°C. Усі стероїди, включаючи радіоактивний субстрат і заново біосинтезовані естрогени, захоплюються за рахунок комплексного зв'язування з вугіллям; тільки ³H-вода, яка специфічно утворюється при ароматизації 1β-³H-андростендіону, що містить специфічний окислювальний ступінь відщиплення 1β-³H, залишається на цій стадії у супернатанті. Перенесені на інший гомологічний 96-лунковий мікропланшет супернатанти у кількості 100мкл здобувають деяку рідину (200мкл/комірка), придатну для сцинтиляційного вимірювання β-радіоактивності за допомогою лічильника для мікропланшетів Microbeta Plus 1450 (Wallac, EG & G).

Паралельно, реакцію ароматази у мікропланшетах, що містять клітини, зупиняють шляхом деградації і розчинення клітин JEG-3 у 10мМ розчині етилендіамінтетраацетату при pH12,3. Потім ДНК визначають стандартним люмінесцентним методом, використовуючи флюорохром Hoechst 33258 і Victor² (Wallac, EG & G) флуориметр для мікропланшетів.

Нарешті, активність ароматази виражають у ммольях/мкг ДНК за 2 години та інгібування ароматази у процентах від контрольної інкубації без інгібіторів. Нелінійний аналіз ступеню узгодженості підбраної кривої з емпіричними даними, графіку залежності % інгібування від концентрації, дозволяє визначити концентрацію 50% інгібування (IC₅₀): найменша IC₅₀ відповідає найбільш ефективним інгібіторам (таблиця А).

Таблиця А

Інгібування ароматази людини *in vitro*

Сполука	IC ₅₀ ±спс (нМ)	N
Анастрозол	8,21±1,27	3
Приклад 28	1,57±0,74	3
Приклад 30	1,16±0,55	3
Приклад 21	1,12±0,55	3
Приклад 25	0,66±0,14	3
Приклад 31	0,58±0,18	3
Летрозол	0,56±0,10	12
Приклад 5	0,54±0,26	3
Приклад 23	0,48±0,13	3
Приклад 13	0,44±0,04	3
Приклад 19	0,40±0,06	3
Приклад 16	0,35±0,07	3
Приклад 6	0,31±0,01	3
УМ511	0,30±0,04	3
Приклад 17	0,24±0,02	3
Приклад 20	0,22±0,05	3
Приклад 15	0,21±0,05	3
Приклад 22	0,20±0,05	3
Приклад 29	0,19±0,05	3
Приклад 11	0,18±0,02	3
Приклад 24	0,18±0,09	3
Приклад 9	0,16±0,06	3
Приклад 14	0,16±0,02	3
Приклад 7	0,14±0,05	3
Приклад 8	0,14±0,05	3
Приклад 10	0,14±0,03	3
Приклад 18	0,14±0,01	3
Приклад 26	0,13±0,05	3

Інгібування ароматази *in vivo*

Ароматаза є стероїдогенним ферментом, що відповідає за біосинтез естрадіолу, основного жіночого статевого гормону з числа естрогенів. У пацієнтів естрадіол фізіологічно синтезується на високих циркуляційних рівнях у певний період впродовж 4-денного естрального циклу: це так званий передовуляторний сплеск, що має місце у день, який передує тічці, безпосередньо перед овуляцією, яка відбувається за ніч між проєструною та естральною фазами. Чуттєва фізіологічна модель для оцінки *in vivo* інгібування ароматази розроблена на основі інгібування цього передовуляторного сплеску рівнів естрадіолу.

Проводять моніторинг дорослих самок пацієнтів Wistar на регулярну 4-денну естральну циклічність за допомогою щоденного вагінального мазка; після 2 або 3 регулярних циклів тваринам однократно перорально вводять дуже низьку диференціювальну дозу у 10 мікрограмів/кг в об'ємі 4 мл/кг близько 04:00 після півдня на дієструс, тобто на день, що передує проєструсу.

Після рівно 24 годин беруть проби крові з аорти при анестезії газом. Рівні естрадіолу у плазмі вимірюють радіоімунологічним аналізом за допомогою наборів, які промислово випускаються (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, U.S.A.). Контрольні та випробувані групи звичайно складаються з 7-10 пацієнтів, залежно від числа пацієнтів з регулярним циклом, які розподіляють на випробувані групи. Результати наведені у пг/мл і потім у % інгібування, де рівні естрадіолу контрольних тварин, які одержують перорально лише розчинник, прийняті за 100%, що дозволяє провести порівняння між різними незалежними дослідженнями, оскільки рівень передовуляторного сплеску може змінюватись у кожній контрольній групі при переході від одного дослідження до іншого приблизно в межах від 25 до 40 пг/мл.

Таблиця В

Інгібування ароматази *in vivo*

Сполука	Інгібування % при 10 мкг/кг	n
Анастрозол	18-33%	2
УМ511	35%	1
Приклад 7	47%	1
Приклад 14	49-57%	2
Приклад 6	57%	1
Приклад 11	57-59%	2
Приклад 17	60%	1

Є очевидним, що сполуки, описані загальною формулою (I) за цим винаходом, викликають незначно більше або помітно більше інгібування біосинтезу естрадіолу завдяки інгібуванню ароматази *in vivo*, ніж УМ 511, взятий як структурний еталон N-тріазолу [Okada et al., Chem Pharm Bull, 1996, 44: 1871-1879], або анастрозол, стандартна антиароматаза, яка вже використовується терапевтично. Таким чином, сполуки, описані загальною формулою (I), є суттєвим удосконаленням порівняно з останніми речовинами.

Дані *in vivo* (таблиця В) не мають абсолютної кореляції з даними *in vitro* (таблиця А), але, у цілому, обидва наведених біологічних результати свідчать про те, що ряд похідних 1-N-феніламіно-1H-імідазола за цим винаходом дає численні наномолярні та субнаномолярні інгібітори ароматази, деякі з яких викликають ефективне інгібування *in vivo* біосинтезу естрогену. Відповідно, ці сполуки є корисними у протидії або керуванні патологічними або фізіологічними естроген-залежними механізмами, переважно у жіночих особин (жінок і самок тварин), але також і у чоловічих (чоловіків або самців тварин).