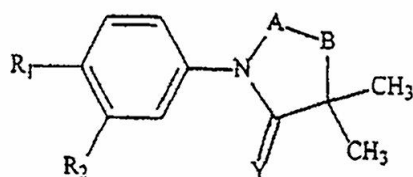


Изобретение относится к новым фенилимидазолидинам, проявляющим антиандрогенную активность, к способу их получения и к фармацевтическим композициям на их основе.

В патенте Франции 2329276 описаны имидазолидины, обладающие антиандрогенной активностью.

Заявитель разработал новые производные фенилимидазолидинов, активность которых значительно превышает активность аналогичных соединений.

Изобретение, в частности, касается фенилимидазолидинов общей формулы (1):

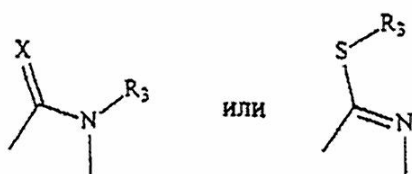


(1)

где

R<sub>1</sub> - CN, NO<sub>2</sub> или галоген,

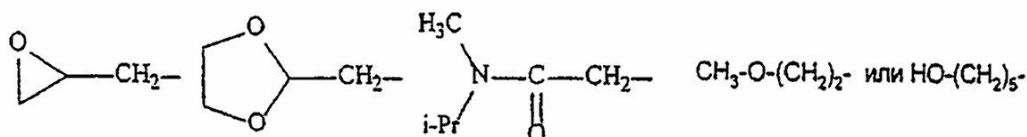
R<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub> или галоген, группировка -A-B- означает



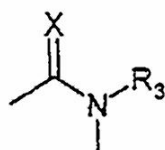
где

X - атом кислорода или серы,

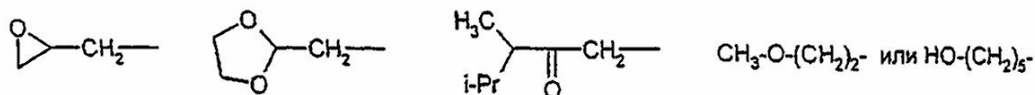
R<sub>3</sub> - H, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкенил, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, содержащий заместитель, выбранный из группы, включающей гидроксил, метокси, галоген, меркапто, циано, фенил или фенил, замещенный галогеном, трифторметилом или метоксигруппой, или R<sub>3</sub> выбран из группы радикалов, включающей



Y - атом кислорода, серы или NH, за исключением соединений, в которых R<sub>1</sub> - NO<sub>2</sub> или галоген, и -A-B- представляет собой

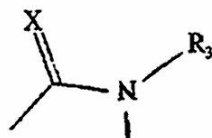


где X - атом кислорода, R<sub>3</sub> - атом водорода и Y - атом кислорода или NH, причем если R<sub>3</sub> выбран из группы радикалов, включающей



то R<sub>1</sub> = CN, R<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>, X = O или S, Y = O или NH.

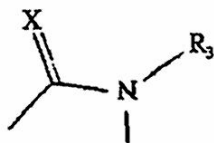
Изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (1), в которой Y означает атом кислорода, за исключением соединений, в которых группа -A-B- означает радикал:



в котором X - атом кислорода, R<sub>3</sub> - атом водорода, R<sub>2</sub> - атом галогена или трифторметил, а R<sub>1</sub> -

нитрогруппа или атом галогена.

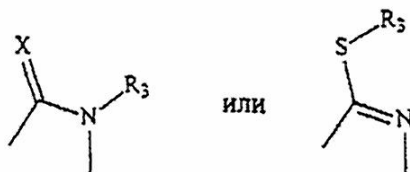
Среди названных соединений более конкретно изобретение относится к соединениям, в которых группа -A-B- представляет собой радикал:



в котором X обозначает атом серы, а R<sub>3</sub> имеет указанное выше значение.

Среди этих соединений еще более конкретно изобретение относится к соединениям, в которых R<sub>1</sub> обозначает радикал циано или атом галогена, в частности, хлор.

Изобретение относится также к соединениям формулы (1), в которой группа -A-B- обозначает радикал:

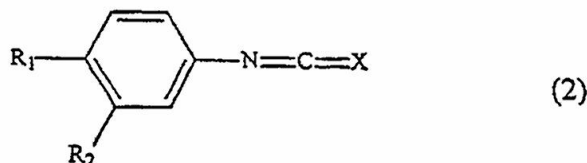


в которых R<sub>3</sub> обозначает радикал алкил или алкенил, содержащий не более 4 атомов углерода.

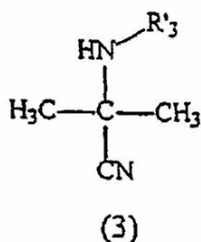
Среди соединений, которым отдается предпочтение в изобретении, можно назвать более конкретно следующие соединения:

- 4-(5-оксо-2-тиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(три-фторметил)-бензонитрил;
- 4-(4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифтор-метил)-бензонитрил;
- 4-[4,4-диметил-3-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил;
- 3-(3,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-1,5,5-триметил-4-имидазолидинон;
- 1-(4-нитро-3-{трифторметил}-фенил)-3,4,4-триметил-2,5-имидазолидиндион;
- 4-[[4,5-дигидро-4,4-диметил-5-оксо-2-(фенилметил)-тио]-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил.

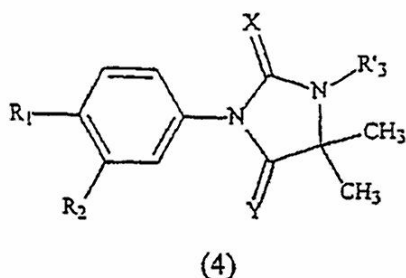
Изобретение относится также к способу получения фенил-имидазолидинов общей формулы (1), описанной выше, заключающемуся в том, что в присутствии третичного амина соединение общей формулы (2):



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и X имеют указанное выше значение, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (3):



где R'<sub>3</sub> имеет значения R<sub>3</sub>, при необходимости защищенный, причем если R<sub>1</sub> обозначает NO<sub>2</sub> или галоген, R<sub>2</sub> обозначает трифторметил или галоген, X обозначает атом кислорода, то R'<sub>3</sub> не является водородом, с получением соединения общей формулы (4):



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> и X имеют определенное выше значение, которое подвергают, при необходимости,

реакциям удаления защитных групп, гидролиза группы  $>C=NH$  в группу  $>C=O$ , гидролиза группы  $>C=S$  в группу  $>C=O$ , превращения группы  $>C=O$  в группу  $>C=S$ , алкилирования соединения общей формулы (4), где  $R'_3$  обозначает атом водорода,  $Y$  - атом кислорода, галогенпроизводным формулы  $R''_3-Hal$ , где  $R''_3$  имеет значения  $R'_3$ , кроме атома водорода, с получением производных фенилимидазолидина общей формулы (1).

Взаимодействие соединения формулы (2) с соединением формулы (3) производится, предпочтительно, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорэтан, однако, можно также использовать этиловый эфир или изопропиловый эфир.

Работают в присутствии третичного амина, такого как триэтиламин или пиридин или метилэтилпиридин.

Реактивными функциями, которые может содержать  $R_3$  и которые иногда могут быть защищены в соединении формулы (3) или (4), являются гидроксид- или аминоклассами. Для защиты таких функций используют обычные защитные группировки. Можно, например, назвать следующие защитные группировки аминоклассами: трет-бутил, трихлорацетил, хлорацетил, бензгидрил, тритил, формил, бензилоксикарбонил.

В качестве защитной группировки гидроксигруппы можно назвать такие радикалы, как формил, хлорацетил, тетрагидро-пиранил, триметил, трет-бутил диметилсилил.

Разумеется возможно использование других известных в химии пептидов защитных группировок.

Удаление защитных группировок можно проводить, как указано в патенте BF № 2499995. Предпочтение отдается способу удаления путем кислого гидролиза при помощи кислот, выбранных среди хлористоводородной, бензолсульфоновой или парато-луолсульфоновой, муравьиной или трифторуксусной кислот. Предпочтение отдается хлористоводородной кислоте.

Возможная реакция гидролиза группы  $>C=NH$  в кетонную группу, также проводится, предпочтительно, при помощи кислоты, такой как водный раствор хлористоводородной кислоты, например, в режиме дефлегмации.

В случае, если гидролиз группы  $>C=NH$  в кетонную группу производится на молекуле, содержащей также группу  $>C=S$ , то такая группа может превратиться в группу  $>C=O$ . Свободная группа  $OH$ , которую может содержать  $R_3$ , может, в таком случае, превратиться в группу  $SH$ .

Реакция превращения одной или более групп  $>C=O$  в группу  $>C=S$  осуществляется с помощью реактива Лавессона, который является торговым продуктом и использование которого описано, например, в публикации Bull. Soc. Chim. Belg. vol. 87, n 3, (1987) p. 229.

Если хотят превратить две функции  $>C=O$  в две функции  $>C=S$ , то процесс производят в присутствии избытка реагента Лавессона. То же происходит в случае, если исходное соединение содержит функцию  $>C=S$  и функцию  $>C=O$ , т.к. происходит превращение данной функции  $>C=O$  в функцию  $>C=S$ .

Зато, если исходное соединение содержит две функции  $>C=O$ , то для получения соединения, содержащего только одну функцию  $>C=S$ , процесс ведут при недостатке реактива Лавессона. Получают, как правило, смесь трех соединений, среди которых два включают функцию  $>C=O$  и функцию  $>C=S$ , а третье - две функции  $>C=S$ . Данные соединения можно разделить обычными методами, например, при помощи хроматографии.

Взаимодействие соединений формулы (4) с реактивом формулы  $Hal-R''_3$  производится в присутствии такого сильного основания, как гидрид натрия или калия. Процесс можно производить путем реакции фазового перехода в присутствии четвертичных аммониевых солей, например, трет-бутиламмония. Защитные группировки, которые может содержать заместитель  $R''_3$  могут быть, например, одной из вышеуказанных защитных групп для  $R_3$ . Реакции удаления защитных группировок производятся в указанных условиях.

Пример удаления трет-бутилдиметилсилильной группы с помощью хлористоводородной кислоты описан в примерах.

Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами; было отмечено, в частности, что данные соединения ингибируют воздействие андрогенных веществ на периферийные рецепторы.

Представленные в экспериментальной части опыты иллюстрируют такую антиандрогенную активность.

Антиандрогенная активность соединений согласно изобретению позволяет их использовать в качестве средства для лечения аденом и неоплазий предстательной железы, а также для борьбы с доброкачественной гипертрофией простаты.

Данные свойства делают соединения общей формулы (1) также приемлемыми для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей, клетки которых содержат, в том числе, андрогенные рецепторы. Можно, особенно, назвать раковые заболевания груди, мозга, кожи и яичников, а также рак мочевого пузыря, лимфатической системы, почек, печени.

Соединения общей формулы (1) изобретения могут найти также применение в лечении гирсутизма, акне, себореи, андрогенного облысения, гипертрихоза.

Они также могут использоваться в ветеринарии.

Настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей активное начало и фармацевтические добавки, в которой в качестве активного начала используется соединение общей формулы (1) в эффективном количестве.

Более конкретно, в качестве активного начала предпочитают использовать следующие соединения:

- 4-(5-оксо-2-тиоксо-3,4, 4-триметил-1-имидазолидинил)-2- (три-фторметил)-бензонитрил;
- 4-(4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифтор-метил)-бензонитрил;
- 4-[4,4-диметил-3-(2-гидроксизтил)-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазо-лидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил;
- 3-(3,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-1,5,5-триметил-4-имидазолидинон;
- 1-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-3,4,4-триметил-2,5-имидазолидиндион;
- 4-[[4,5-дигидро-4,4-диметил-5-оксо-2-(фенилметил)-тио]-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил.

Такие композиции могут вводиться парентеральным, оральным, подъязычным, ректальным или

топическим путем.

Данные композиции могут быть представлены в виде растворов или впрыскиваемых суспензий, таблеток, пилюль, капсул, сиропов, свечей, мазей, помад и жидких смесей для наружного применения. Такие лекарственные формы получают обычными способами. Активную основу можно соединять обычно со связующим веществом, таким как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло-какао, водные или не водные носители, жиры животного или растительного происхождения, парафиновые производные, диолы, различные увлажняющие вещества, диспергаторы или эмульгаторы, консерванты.

Обычно применяемая доза изменяется в зависимости от пациента. Она, например, может составлять от 10мг до 500мг в день оральным путем.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, но не ограничивают его.

Пример 1

1-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-3,4,4-триметил-2,5-имидазолидиндион

К суспензии, содержащей 492мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 3см<sup>3</sup> диметилформамида добавляют при 23 - 26°C раствор, содержащий 3,17г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметилимидазолин-2,5-диола и 32см<sup>3</sup> диметилформамида, смесь перемешивают в течение 15 минут и добавляют раствор 0,7см<sup>3</sup> раствора метилиодида в 2см<sup>3</sup> диметилформамида. В течение 25 минут перемешивают при 24 - 28°C, затем сливают в 200г смеси (1-1) воды со льдом. Смесь экстрагируют эфиром, промывают насыщенной хлоридом натрия водой, сушат, фильтруют, высушивают досуха при пониженном давлении и получают 3,6г целевого продукта, т. пл. 116°C.

Была получена аналитическая проба путем перекристаллизации в изопропиловом спирте с последующим выделением 2,73г целевого продукта, т. пл. = 116°C.

Элементный анализ: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 331,25

Рассчитано: C% 47,14; H% 3,65; F% 17,20; N% 12,68;

Найдено: 47,0; 3,5; 17,1; 12,5;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1780, 1727см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. (1615, 1596, 1497см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1545, 1357 см<sup>-1</sup>)

Пример 2

5,5-Диметил-1-этил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диола с использованием 0,33см<sup>3</sup> этилиодида и 166мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле. Получают 1,19 г целевого продукта, т. пл. = 110 - 111°C. Вышеуказанный продукт перекристаллизовывают в изопропанол. Получают 934мг целевого продукта, т. пл. = 110 - 111°C.

Элементный анализ: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 345,28

Рассчитано: C% 48,70; H% 4,09; F% 16,51; N% 12,17;

Найдено: 48,6; 4,0; 16,8; 12,1

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1777см<sup>-1</sup>, 1724см<sup>-1</sup> (F))

NO<sub>2</sub> (1545, 1356см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. {1614, 1596, 1497см<sup>-1</sup>}

Пример 3

5,5-Диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-1-пропил-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диола, используя 155мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 0,35см<sup>3</sup> 1-иодпропана. После хроматографии на кремнеземе (элюент: ацетон-метилхлорид 1-99) получают 1,087г сырого продукта, т. пл. = 102°C. После перекристаллизации в изопропанол выделяют 945мг целевого продукта, т. пл. = 102°C.

Элементный анализ: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 359,31

Рассчитано: C% 50,14; H% 4,49; F% 15,86; N% 11,69;

Найдено: 50,1; 4,4; 15,9; 11,5;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1778, 1724см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1544, 1358см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. (1615, 1596, 1497см<sup>-1</sup>)

Пример 4

5,5-Диметил-1-(1-метил-этил)-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диола, используя 166мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 0,4см<sup>3</sup> 2-иодпропана в течение 18 часов при 50°C. После хроматографии на кремнеземе (элюент: метилхлорид-ацетон 99 - 1) получают 685мг целевого продукта, т. пл. = 130°C. Полученный выше продукт перекристаллизовывают в изопропанол и выделяют 661мг целевого продукта, т. пл. = 130°C.

Элементный анализ: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 359,31

Рассчитано: C% 50,14; H% 4,49; F% 15,86; N% 11,69;

Найдено: 50,1; 4,4; 16,2; 11,6;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1779, 1771, 1723см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1544, 1361см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. (1615, 1596, 1497см<sup>-1</sup>)

Пример 5

5,5-Диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-1-(2-пропенил)-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диона, используя 166мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 0,35см<sup>3</sup> аллилбромид. После хроматографии на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 99 - 1) получают 1,19г продукта, который перекристаллизовывают в изопропанол и выделяют 1,01г целевого продукта, т. пл. = 105°C.

Элементный анализ: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 357,29

Рассчитано: C% 50,42; H% 3,95; F% 15,95; N% 11,76;

Найдено: 50,4; 3,8; 15,8; 11,7;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1779, 1724см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1545, 1358см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. (1615, 1596, 1497см<sup>-1</sup>)

CH=CH<sub>2</sub> (1643, 930см<sup>-1</sup>)

Пример 6

5,5-Диметил-3-(4-нитро-3-трифторметил)-фенил)-1-метил-фенил-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 2г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диона, используя 332мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 0,71см<sup>3</sup> бензилбромид. После хроматографии на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 99 - 1) получают 2,375г целевого продукта, который перекристаллизовывают в изопропанол и выделяют 2,165г целевого продукта, т. пл. = 99°C.

Элементный анализ: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 407,3

Рассчитано: C% 56,02; H% 3,96; F% 10,31; N% 14,00;

Найдено: 56,1; 3,8; 10,2; 13,9;

ИК спектр

C=O (1799см<sup>-1</sup> (m), 1723см<sup>-1</sup> (F))

Аромат. соед. (1608см<sup>-1</sup>)

+ (1594см<sup>-1</sup> (m))

NO<sub>2</sub> (1545см<sup>-1</sup> (F)) (1497см<sup>-1</sup>)

Пример 7

4-(4,4-диметил-5-имино-2-оксо-1-имидозолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

В раствор 2,63г 2-амино-2-цианопропана и 36см<sup>3</sup> 1,2-дихлорэтана в 0,9см<sup>3</sup> триэтиламина вводят при 5°C раствор 6,6г 4-изоцианата 2-(трифторметил)-бензонитрила, полученного как указано ниже в "Приготовлении" в 10см<sup>3</sup> дихлорэтана. В течение 16 часов перемешивают при комнатной температуре. Выпаривают досуха и хроматографируют остаток на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 85 - 15), получают 3,54г целевого продукта, т. пл. = 228°C.

Была получена аналитическая проба путем перекристаллизации 300мг вышеуказанного продукта в изопропанол с выделением 267мг целевого продукта, т. пл. = 228°C.

Элементный анализ: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O = 296,25

Рассчитано: C% 52,71; H% 3,74; F% 19,24; N% 18,91;

Найдено: 52,7; 3,6; 19,1; 18,6;

ИК спектр (Вазелиновое масло)

NH/OH (3340, 3290см<sup>-1</sup>)

C≡N 2240см<sup>-1</sup>

C=O 1760см<sup>-1</sup>

C=N 1655см<sup>-1</sup>

Аромат. соед. (1606, 1570, 1502см<sup>-1</sup>)

Приготовление: 4-изоцианат 2-(трифторметил)-бензонитрила.

К 33,6см<sup>3</sup> раствора фосгена в толуоле с концентрацией 1,93моль/л, охлажденного до 0 - 5°C, добавляют в течение 20 минут 10г 4-циано-3-(трифторметил)-анилина, растворенного в 30см<sup>3</sup> этилацетата. В течение 30 минут перемешивают при 0 - 5°C, затем доводят до 25°C. Затем нагревают смесь до температуры дистилляции, возмещая отогнанный объем толуолом, пока температура дистилляции не достигнет 110°C. Затем нагревают с обратным холодильником и проводят кипячение до прекращения выделения хлористоводородной кислоты (т.е. в течение 4 час 30 минут). Затем доводят смесь до комнатной температуры, обезвоживают нерастворенный продукт белого цвета в атмосфере азота над сульфатом натрия, промывают его 3 раза 10см<sup>3</sup> толуола и выпаривают досуха при пониженном давлении. Затем нагревают продукт до 60°C в течение часа, создают атмосферу аргона и выделяют 11,6г целевого продукта.

ИК спектр

-N=C=O 2268см<sup>-1</sup>

-CN 2233см<sup>-1</sup>

Пример 8

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифтор-метил)-бензонитрил

В течение 35 минут нагревают в режиме дефлегмации суспензию из 2,76г продукта, полученного в примере 7, в 60см<sup>3</sup> 50%-ного раствора хлористоводородной кислоты. Реакционную массу выливают в 100г смеси воды со льдом и экстрагируют этилацетатом. Затем промывают водой, сушат, выпаривают досуха и получают 2,70г целевого продукта, т. пл. = 210°C.

Была получена аналитическая проба путем перекристаллизации 440мг вышеуказанного продукта в изопропанол с выделением 383мг целевого продукта, т. пл. = 210 - 211°C.

Элементный анализ: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 297,24

Рассчитано: C% 52,53; H% 3,39; F% 19,17; N% 14,14;

Найдено: 52,4; 3,2; 19,4; 13,9;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

$C\equiv N$  2245 $cm^{-1}$   
 $C=O$  (1788, 1722 $cm^{-1}$ )  
Аромат. соед. (1610, 1572, 1502 $cm^{-1}$ )  
NH (макс.) 3340 $cm^{-1}$

Пример 9

3-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-5,5-диметил-2,4-ди-оксо-1-имидазолидинуксусная кислота

К суспензии, состоящей из 210мг гидроксида натрия (50% в жидком масле) и 3 $cm^3$  диметилформамида, добавляют раствор 600мг продукта, полученного в примере 8, в 6 $cm^3$  диметилформамида, перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют 290мг бромуксусной кислоты и перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляют новую порцию в количестве 105мг гидроксида натрия и, 15 минут спустя, вводят 145мг бромуксусной кислоты. В течение 30 минут перемешивают, затем сливают в раствор, состоящий из 50 $cm^3$  воды и 5 $cm^3$  2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором хлористого натрия, высушивают, фильтруют и выпаривают досуха; получают 1,22г сырого продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-метанол-уксусная кислота 90 - 10 - 0,5). Получают 367мг целевого продукта.

ИК спектр:  $C\equiv N$  2238 $cm^{-1}$   
 $C=O$  гидантоина и кислоты (1784, 1725, 1710 $cm^{-1}$ )  
Аромат. соед. (1616, 1580, 1508 $cm^{-1}$ )

УФ-спектр

этанол, 0,1 н. раствор HCl

макс. 258нм  $\epsilon$  = 13300

перег. 277нм  $\epsilon$  = 5000

перег. 285нм  $\epsilon$  = 2600

этанол, 0,1 нм раствор NaOH

макс. 287 нм  $\epsilon$  = 19100

макс. 342нм  $\epsilon$  = 1900

Пример 10

3-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-5,5-диметил-2,4-ди-оксо-1-имидазолидинэтилацетат

К суспензии, состоящей из 100мг 50%-ного гидроксида натрия в жидком масле и 3 $cm^3$  диметилформамида, добавляют 600мг продукта, полученного в примере 8, растворенного в 6 $cm^3$  диметилформамида. Перемешивают в течение 15 минут, затем медленно, не превышая 30°C, добавляют 0,25 $cm^3$  этилбромацетата. В течение 30 минут перемешивают, сливают на 5г смеси воды со льдом (1-1), добавляют 0,5г монокалийфосфата и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают водой, высушивают и выпаривают досуха с получением 1,1г сырого продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 97 - 3). Получают 709мг целевого продукта, т. пл. - 152°C.

Была получена аналитическая проба путем перекристаллизации вышеуказанного продукта в изопропанол с выделением 667мг целевого продукта, т. пл. = 152°C.

Элементный анализ:  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_4$  = 383,33

Рассчитано: C% 53,21; H% 4,21; F% 14,83; N% 10,96;

Найдено: 53,3; 4,0; 14,9; 10,8;

ИК спектр ( $CHCl_3$ )

$C\equiv N$  2225 $cm^{-1}$   
Имидазолидин (1786, 1729 $cm^{-1}$ )  
 $CO_2Et$  1751 $cm^{-1}$   
Аромат. соед. (1616, 1572, 1505 $cm^{-1}$ )

Пример 11

4-(5-имино-2-тиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

а) Приготовление изотиоцианата.

К раствору, состоящему из 22 $cm^3$  дистиллированной воды и 1 $cm^3$  тиофосгена, медленно добавляют 2,23г 1-трифторметил-4-аминобензонитрила, перемешивают в течение часа, затем экстрагируют трихлорметаном, промывают соленой водой, высушивают и выпаривают досуха при пониженном давлении с получением 3г продукта, используемого в том же виде для получения имина.

б) Получение имина.

В течение 40 минут перемешивают в режиме дефлегмации 3г полученного выше продукта с 1,33 $cm^3$  2-метиламино-2-цианопропана, 23 $cm^3$  тетрагидрофурана и 0,23  $cm^3$  триэтиламина. Остаток (3,07г) выпаривают досуха и хроматографируют на кремнеземе (элюент: циклогексан-этилацетат 1 - 1, затем метиленхлорид-ацетон 95 - 5), получают 2,83г желаемого продукта, который перекристаллизовывают в изопропанол с получением 2,63г целевого продукта, т. пл. = 173 - 174°C.

Элементный анализ:  $C_{14}H_{13}F_3N_4S$  = 326,35

Рассчитано: C% 51,53; H% 4,01; F% 17,17; N% 17,46; S% 9,82;

Найдено: 51,7; 3,9; 17,2; 17,2; 9,9;

ИК спектр

$C=NH$  (3308, 16979 $cm^{-1}$ )

$C=S$  + аромат. соед. (1608, 1575, 1505, 1488 $cm^{-1}$ )

$C\equiv N$  2230 $cm^{-1}$   
 $CF_3$  = 1185 $cm^{-1}$

Пример 12

4-(5-оксо-2-тиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

В течение 1 часа перемешивают в режиме дефлегмации 2,21г продукта, полученного в примере 11, и 44см<sup>3</sup> 50%-ного раствора соляной кислоты. Реакционную среду сливают в 200г смеси воды со льдом (1 - 1), экстрагируют метиленхлоридом, промывают водой, насыщенной хлористым натрием, высушивают и выпаривают досуха с последующей хроматографией остатка на кремнеземе (элюент: циклогексан-этилацетат 1 - 1), получают 2,1г продукта, т. пл. = 171°C, который перекристаллизовывают в изопропанол и получают 1,99г целевого продукта, т. пл. = 171°C.

Элементный анализ: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS = 327,33

Рассчитано: C% 51,37; H% 3,69; F% 12,84; N% 17,41; S% 9,79

Найдено: 51,4; 3,5; 12,7; 17,6; 10,79;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

CO (1761, 1756см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед. (1610, 1578, 1505см<sup>-1</sup>)

C≡N 2230см<sup>-1</sup>

CF<sub>3</sub> 1178см<sup>-1</sup>

Пример 13

4-(2,5-дитиоксо-3, 4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

В течение 24 часов перемешивают в режиме дефлегмации 839мг продукта, полученного в примере 12, с 518мг реактива Лавессона и 4,7см толуола. Выпаривают досуха при пониженном давлении с получением 1,36 г продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-этилацетат 99 - 1, затем циклогексан-этилацетат 85 - 15). Получают 783мг продукта, который перекристаллизовывают в изопропанол с получением 690мг целевого продукта, т. пл. = 211 - 212°C.

Элементный анализ: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> = 343,40

Рассчитано: C% 48,97; H% 3,52; F% 16,60; N% 12,24; S% 18,67;

Найдено: 49,0; 3,4; 16,6; 12,2; 18,6;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N 2230см<sup>-1</sup>

Аромат. соед. + конъюгиров. сист. (1612, 1582, 1508см<sup>-1</sup>)

CF<sub>3</sub> 1178см<sup>-1</sup>

Пример 14:

4-(4,4-диметил-5-имино-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

К смеси 2,54г продукта, полученного в примере 11 стадия а), с 20см<sup>3</sup> тетрагидрофурана и 0,2см<sup>3</sup> триэтиламина добавляют 1г 2-амино-2-цианопропана и 1см<sup>3</sup> тетрагидрофурана с последующим перемешиванием смеси при комнатной температуре. Затем выпаривают досуха и остаток (3,5г) хроматографируют на кремнеземе (элюент: этилацетат-циклогексан 7 - 3, затем циклогексан-этилацетат 1 - 1) и получают 940мг целевого продукта, из которых 300мг перекристаллизовывают в изопропанол с выделением 263мг продукта, т. пл. = 296°C.

Элементный анализ: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S = 312,32

Рассчитано: C% 50,00; H% 3,55; F% 18,25; N% 17,94; S% 10,27;

Найдено: 49,9; 3,4; 18,3; 17,6; 10,4;

ИК спектр (Вазелиновое масло)

ОН/НН 3260см<sup>-1</sup>

C≡N 2230см<sup>-1</sup>

C=S 1764см<sup>-1</sup>

Аромат. соед. + C=C (1612, 1575, 1530, 1501см<sup>-1</sup>)

Новая порция продукта была получена при замене тетрагидрофурана на 1,2-дихлорэтан.

Целевой нерастворимый продукт выпадает в осадок. Таким образом, получают целевой продукт с выходом 60%.

Пример 15

4-(4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

В течение 1 часа перемешивают в режиме дефлегмации 635мг продукта, полученного в примере 14, и 14см<sup>3</sup> разбавленной наполовину хлористоводородной кислоты. Затем охлаждают, добавляют 100см<sup>3</sup> воды и экстрагируют этилацетатом, промывают соленой водой, сушат и выпаривают досуха с получением 600мг продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 95 - 5) и получают 590мг желаемого продукта, т. пл. = 190 - 191°C, который перекристаллизовывают с получением 490мг целевого продукта, т. пл. = 190 - 191°C.

Элементный анализ: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS = 313,30

Рассчитано: C% 49,84; H% 3,22; F% 18,19; N% 13,41; S% 10,23;

Найдено: 49,6; 3,1; 18,4; 13,2; 10,0;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

=C-NH 3430см<sup>-1</sup>

C≡N 2230см<sup>-1</sup>

C=O 1766см<sup>-1</sup>

Конъюгиров. сист. + Аромат. соед. (1612, 1578, 1505см<sup>-1</sup>)

Пример 16

5,5-Диметил-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-фенил)-1-пентил-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-

2,5-диона, используя 170мг гидрида натрия и 47см<sup>3</sup> 1-бромопентана; после хроматографии на кремнеземе (элюент: метилхлорид-циклогексан 8 - 2) получают 1,23г целевого продукта, который перекристаллизовывают в изопропанол с получением 995мг продукта, т. пл. = 84°C.

Элементный анализ: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> = 387,35

Рассчитано: C% 52,71; H% 5,20; F% 14,71; N% 10,85;

Найдено: 52,8; 5,1; 14,8; 10,7;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1778, 1723см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1544, 1360см<sup>-1</sup>)

Пример 17

5,5-Диметил-3-(4-нитро-3-трифторметил)-фенил)-1-нонил-2,4-имидазолидиндион

Работают, как в примере 1, но исходят из 1г 1-(3'-трифторметил-4-нитрофенил)-4,4-диметил-имидазолин-2,5-диона, используя 170мг 50%-ного гидрида натрия в масле и 0,7см<sup>3</sup> 1-бромнонана. После хроматографии на кремнеземе получают 1,08г целевого продукта, т. пл. = 63°C.

Элементный анализ: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> = 443,46

Рассчитано: C% 56,87; H% 6,36; F% 12,85; N% 9,48;

Найдено: 57,0; 6,5; 12,8; 9,5;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1788, 1723см<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1544, 1359см<sup>-1</sup>)

Пример 18

4-(3,4,4-триметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Работают, как в Примере 1, но исходят из 300мг продукта, описанного в примере 8, и получают 275мг целевого продукта, т. пл. = 158°C.

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>): C=O (1780, 1727см<sup>-1</sup>)

Аромат. соед.: (1615, 1574, 1505см<sup>-1</sup>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

Пример 19

4-(5-тиоксо-2-оксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (продукт А), 4-(5-оксо-2-тиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (продукт В), 4-(2,5-дителиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (продукт С)

Нагревают в течение 9 часов в режиме дефлегмации суспензию, содержащую 230мг продукта, полученного в примере 18, 1,4см<sup>3</sup> толуола и 78мг реактива Лавессона, доводят ее до комнатной температуры, затем выпаривают досуха. Полученные 330мг продукта очищают путем хроматографии на кремнеземе (элюент: метилхлорид-ацетон 99 - 1). Получают по порядку элюирования:

- 46мг продукта С (Rf = 0,63; т. пл. = 170 - 171°C), идентичного продукту, описанному в примере 13;

- 26мг продукта В (Rf = 0,49; т. пл. = 170 - 171°C), идентичного продукту, описанному в примере 13;

- 42мг продукта А (Rf = 0,34; т. пл. = 194°C).

Физический анализ продукта А.

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>):

C=O: 1760см<sup>-1</sup>

-C≡N : 2235см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: (1615, 1580, 1508см<sup>-1</sup>)

УФ-спектр (в этаноле) макс.

228нм ε = 19400

256нм ε = 12100

298нм ε = 8600

390нм ε = 70

Пример 20

4-(4,5-дигидро-4,4-диметил-2-(метилтио)-5-оксо-1Н-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

К суспензии, состоящей из 108мг 50%-ного гидрида натрия в жидком масле и 1,8см<sup>3</sup> диметилформамида, добавляют раствор 626мг продукта, описанного в примере 15, в 6см<sup>3</sup> диметилформамида. Затем промывают с помощью 0,3см<sup>3</sup> диметил-формамида и перемешивают в течение 10 минут после прекращения выделения водорода. Затем добавляют по капле 0,19см<sup>3</sup> метилиодида в 1см<sup>3</sup> диметилформамида.

После реакции в течение 45 минут полученный продукт сливают в 50г смеси воды со льдом, содержащей 0,5г первичного фосфата калия и экстрагируют 4 раза эфиром. Органическую фазу промывают в соленой воде, высушивают над сульфатом магния и выпаривают досуха. Полученные 668мг продукта очищают путем хроматографии на кремнеземе (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-этилацетат 95 - 5).

Получают 640 мг продукта, который снова хроматографируют на кремнеземе (элюент: циклогексан-этил-ацетат 7 - 3) и получают, после извлечения эфиром, 507мг целевого продукта, т. пл. = 62°C.

ИК спектр

C=O: 1747см<sup>-1</sup>

C=N и аромат. соед.: (1614, 1581, 1569, 1503см<sup>-1</sup>)

УФ-спектр (этанол)

макс. 209нм ε = 26000

перег. 236нм ε = 11500

перег. 264нм ε = 8700

Пример 21:



4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-5-оксо-2-[(фенилметил)-тио]-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

К 53мг гидрида натрия, суспендированного в 0,5см<sup>3</sup> диметилформамида, добавляют в течение 5 минут 313мг 4-(4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрила, приготовленного, как указывается в примере 15, и растворенного в 3см<sup>3</sup> диметилформамида. Перемешивают в течение 10 минут, затем добавляют 0,1см<sup>3</sup> бромбензила и продолжают перемешивание в течение 30 минут. Реакционную среду сливают в воду со льдом, содержащую 500мг фосфата калия, экстрагируют эфиром, промывают органическую фазу соленой водой, высушивают и выпаривают растворитель. Получают 450мг сырого продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-этилацетат 97,5 - 2,5). Получают 316мг целевого продукта. Rf = 0,38.

Элементный анализ:

Рассчитано: С% 59,54; Н% 4,0; F% 14,12; N% 10,41;

Найдено: 59,6; 4,0; 14,1; 10,2;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1746см<sup>-1</sup>

C≡N : 2236см<sup>-1</sup>

Конъюгированная система + Аромат. соедин.: 1614, 1580, 1570, 1503, 1499см<sup>-1</sup>

Пример 22

4-[4,4-диметил-3-(2-гидроксиэтил)-5-имино-2-тиоксо-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

В течение 30 минут нагревают в режиме дефлегмации раствор, содержащий 2,11г изотиоцианата, приготовленного на стадии а) примера 11, с 1,18г смеси 2-[(2-гидроксиэтил)-амино]-2-метилпропаннитрила и 2,2-диметил-оксазолидина (8 - 2) в 20см<sup>3</sup> тетрагидрофурата в присутствии 0,5см<sup>3</sup> триэтиламина.

Растворитель выпаривают, остаток хроматографируют на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-ацетон 95 - 5) и получают 1,26г сырого целевого продукта и 686мг N-[4-циано-2(трифторметил)-фенил]-2,2-диметил-3-оксазолидинкарботиоамида. Все 686мг продукта растворяют в 10см<sup>3</sup> этилацетата, добавляют 30см<sup>3</sup> циклогексана, сгущают до 4см<sup>3</sup>, обезвоживают и высушивают с получением дополнительно 518мг целевого продукта. Сырой продукт растворяют в 20см<sup>3</sup> изопропанола, концентрируют до объема 5см<sup>3</sup>, обезвоживают и высушивают. Получают 1,04г целевого продукта, т. пл. = 181°C.

Элементный анализ:

Рассчитано: С% 50,55; Н% 4,24; F% 16,00; N% 15,72; S 9,00;

Найдено: 50,4; 4,1; 15,9; 15,6; 9,00;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

ОН: 3630см<sup>-1</sup>

> = NH: 3314, 1677см<sup>-1</sup>

C≡N : 2230см<sup>-1</sup>

Аромат. соедин.: 1611, 1576, 1504см<sup>-1</sup>

Приготовление 2-[(2-гидроксиэтил)-амино]-2-метилпропан-нитрила, использованного в примере 22 в качестве исходного.

Прикалывают 8см<sup>3</sup> этаноламина при 20 - 30°C к 12,3см<sup>3</sup> ацетонциангидрина. Перемешивают в течение 18 часов, затем перегоняют при пониженном давлении и получают 2,3г смеси, включающей целевой продукт и 2,2-диметил-оксазолидин, которую используют в том же виде в описанном синтезе.

Пример 23

4-[4,4-диметил-3-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил (продукт А) и 4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-меркаптоэтил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил (продукт В)

В течение 10 минут нагревают в режиме дефлегмации 680мг продукта, полученного в примере 22, в 7см<sup>3</sup> воды в присутствии 7см<sup>3</sup> хлористоводородной кислоты, затем смесь охлаждают до комнатной температуры, экстрагируют этилацетатом, промывают органическую фазу в соленой воде, высушивают и выпаривают растворитель. После хроматографии остатка на кремнеземе (элюент: циклогексан-этилацетат 1 - 1) получают 119мг продукта В, т.е. 2,5-диоксо-3-(2-меркаптоэтильное) производное; Rf = 0,35 и 569мг продукта А, т.е. 5-оксо-2-тиоксо-3-(2-гидроксиэтильное) производное; Rf = 0,14, т. пл. = 130°C.

Элементный анализ: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 357,36

Рассчитано: С% 50,42; Н% 3,95; F% 15,95; N% 11,76; S% 8,97;

Продукт А:

Найдено: 50,7; 4,0; 15,7; 11,5; 9,1;

Продукт В:

Найдено: 50,6; 3,8; 15,9; 11,6; 9,1;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

Продукт А:

ОН: 3626см<sup>-1</sup>

C≡N : 2236см<sup>-1</sup>

C=O: 1763см<sup>-1</sup>

Аромат. соедин.: 1615, 1578, 1504см<sup>-1</sup>

Продукт В:

Отсутствие ОН

C≡N : 2228см<sup>-1</sup>

C=O: 1780, 1726см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1615, 1578, 1505см<sup>-1</sup>

Работают, как указано в примерах с 1 по 23:

А) используя 4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил, полученный, как указывается в примере 8, и соответствующие реагенты, были получены соединения следующих примеров:

Пример 24

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-этил-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 100 - 101°C

Элементный анализ: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 325,29

Рассчитано: C% 55,39; H% 4,34; F% 17,52; N% 12,92;

Найдено: 55,7; 4,3; 17,6; 12,8;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

C=O: 1777, 1724см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1617, 1575, 1505см<sup>-1</sup>

Пример 25

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-пропенил)-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 109 - 110°C

Элементный анализ: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 337,35

Рассчитано: C% 56,97; H% 4,18; F% 16,90; N% 12,46;

Найдено: 57,0; 4,1; 16,2; 12,3;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

C=O: 1728, 1725см<sup>-1</sup>

HC=CH<sub>2</sub>: 1645см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1616, 1575, 1505см<sup>-1</sup>

Пример 26

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(фенилметил)-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 98 - 99°C

Элементный анализ: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 387,36

Рассчитано: C% 62,01; H% 4,16; F% 14,71; N% 10,85;

Найдено: 62,0; 4,1; 14,7; 10,8;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

=C-NH: 3430см<sup>-1</sup>

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

C=O: 1779, 1724см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1615, 1605, 1575, 1504, 1497см<sup>-1</sup>

Пример 27

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-[(4-фторфенил)-метил]-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 101 - 102°C

Элементный анализ: C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 405,35

Рассчитано: C% 59,26; H% 3,73; F% 18,75; N% 10,37;

Найдено: 59,26; 3,5; 18,9; 10,3;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

C=O: 1780, 1724см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1615, 1612, 1505см<sup>-1</sup>

Пример 28

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 95 - 96°C

Элементный анализ: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 417,39

Рассчитано: C% 60,43; H% 4,35; F% 13,65; N% 10,07;

Найдено: 59,1; 3,5; 18,9; 10,3;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

CO: 1778, 1723см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1615, 1584, 1514, 1505см<sup>-1</sup>

Пример 29

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-[[4-(трифторметил)-фенил]-метил]-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. ≈ 89 - 90°C

Элементный анализ: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 313,30

Рассчитано: C% 55,39; H% 3,32; F% 25,03; N% 9,23;

Найдено: 55,2; 3,2; 25,3; 9,2;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2238см<sup>-1</sup>

C=O: 1615, 1505 $\text{cm}^{-1}$

Аромат. соедин.: 1615, 1505 $\text{cm}^{-1}$

Пример 30

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-эпоксиметил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 112 - 113 $^{\circ}\text{C}$

Элементный анализ:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 = 353,30$

Рассчитано: C% 54,39; H% 3,99; F% 16,13; N% 11,89;

Найдено: 54,7; 4,0; 16,1; 11,8;

ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2235 $\text{cm}^{-1}$

C=O: 1781, 1725 $\text{cm}^{-1}$

Аромат. соедин.: 1615, 1576, 1505 $\text{cm}^{-1}$

Пример 31

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-пропил-1Н-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 113 - 114 $^{\circ}\text{C}$

Элементный анализ:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 = 339,32$

Рассчитано: C% 56,64; H% 4,75; F% 16,80; N% 12,38;

Найдено: 56,7; 4,7; 16,7; 12,2;

ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2236 $\text{cm}^{-1}$

C=O: 1778, 1725 $\text{cm}^{-1}$

Аромат. соедин.: 1616, 1505 $\text{cm}^{-1}$

Пример 32

4-(4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(1-метилэтил)-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 138 - 139 $^{\circ}\text{C}$

Элементный анализ:  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 = 339,32$

Рассчитано: C% 56,64; H% 4,75; F% 16,80; N% 12,38;

Найдено: 56,5; 4,7; 17,1; 12,3;

ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2236 $\text{cm}^{-1}$

C=O: 1778, 1724 $\text{cm}^{-1}$

Аромат. соедин.: 1616, 1575, 1505 $\text{cm}^{-1}$

Б) Используя 4-(4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил, полученный как указывается в примере 15, и соответствующие реагенты, были получены соединения следующих примеров:

Пример 33

4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-2-(нонилтио)-5-оксо-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,35 (элюент: метиленхлорид-этилацетат 97,5 - 2,5).

Пример 34

4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-2-[(3-гидроксипропил)-тио]-5-оксо-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,17 (элюент: метиленхлорид-этилацетат 8 - 2)

Пример 35

[[1-[4-циано-3-(трифторметил)-фенил]-4,5-дигидро-4,4-диметил-5-оксо-1Н-имидазол-2-ил]-тио]-этилацетат

Rf = 0,20 (элюент: циклогексан-этилацетат 65 - 35).

В) Используя полученный в примере 11 тиоцианат и соответствующие реагенты, были получены следующие соединения:

Пример 36

4-(4,4-диметил-3-этил-5-имино-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,16 (элюент: метиленхлорид-ацетон 95 - 5).

Пример 37

4-(4,4-диметил-5-имино-3-пентил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,35 (элюент: этилацетат-циклогексан 8 - 2).

Г) Используя соответственно 4-(4,4-диметил-3-этил-5-имино-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил, полученный, как указывается в примере 36, и 4-(4,4-диметил-5-имино-3-пентил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил, полученный, как указывается в примере 37, а также 50%-ную разбавленную хлористоводородную кислоту, были получены следующие соединения:

Пример 38

4-(4,4-диметил-3-этил-5-оксо-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,38 (элюент: этилацетат-циклогексан 1 - 1).

Пример 39

4-(4,4-диметил-5-оксо-3-пентил-2-тиоксо-1-имидазолидинил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 78 $^{\circ}\text{C}$ ; Rf = 0,66 (элюент: этилацетат-циклогексан 8 - 2).

Д) Используя полученный, как указывается в примере 20, 4-(4,5-дигидро-4,4-диметил-2-(метилтио)-5-оксо-1Н-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил, и полученный, как указывается в примере 21, 4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-5-оксо-2-[(фенилметил)-тио]-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил и реагент Лавессона, были получены следующие соединения:

Пример 40

4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-2-(метилтио)-5-тиоксо-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил  
Rf = 0,36 (элюент: метиленхлорид-этилацетат 97,5 - 2,5).

Пример 41

4-[4,5-дигидро-4,4-диметил-2-[(фенилметил)-тио]-5-тиоксо-1Н-имидазол-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Rf = 0,62 (элюент: метиленхлорид-этилацетат 98 - 2).

Пример 42

3-[4-циано-3-(трифторметил)-фенил]-5,5-диметил-2,4-диоксо-N-метил-N-(1-метилэтил)-1-имидазолидин ацетамид.

К 235мг приготовленной, как указывается в примере 9, 3-[4-циано-3-(трифторметил)-фенил]-5,5-диметил-2,4-диоксо-1-имидазолидинуксусной кислоты, находящейся в суспензии в 4см<sup>3</sup> метиленхлорида, добавляют 0,1см<sup>3</sup> N-метил-морфолина. Полученный раствор охлаждают до -10°C, по капле добавляют 0,1см<sup>3</sup> изобутилхлорформиата и в течение 25 минут перемешивают при температуре -10°C. Затем добавляют 0,15см<sup>3</sup> N-метил-N-изопропиламина, доводят в течение 40 минут до комнатной температуры, добавляют 5см<sup>3</sup> водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивают 30 минут, экстрагируют метиленхлоридом, промывают органическую фазу в воде, высушивают и выпаривают растворитель при пониженном давлении. После хроматографии на кремнеземе получают 147мг целевого продукта.

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=N : 2236см<sup>-1</sup>

C=O: 1661см<sup>-1</sup>

Аромат. соед.: 1615, 1575, 1505см<sup>-1</sup>

Пример 43

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-гидроксиэтил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

а) Конденсация.

Работают, как в примере 9, но исходят из 900мг полученного в примере 8 продукта и 1,91г 2-бромэтанол-трет-бутилдиметилсилилэфира. Получают 1г силилокси-производного эфира. Т. пл. = 86 - 87°C после хроматографии на кремнеземе (элюент: циклогексан-этилацетат 7 - 3).

б) Расщепление.

К 380мг полученного на предыдущей стадии продукта, растворенного в 4см<sup>3</sup> метанола и 1см<sup>3</sup> метиленхлорида, добавляют 1см<sup>3</sup> 2 н. хлористоводородной кислоты. Перемешивают 40 минут при комнатной температуре, сливают в 15см<sup>3</sup> воды, экстрагируют метиленхлоридом, промывают в воде, высушивают и выпаривают растворитель. Остаток очищают путем хроматографии на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-этилацетат 7 - 3), Rf = 0,9, кристаллизуют в эфире с выделением 270мг целевого продукта. После перекристаллизации в изопропанол т. пл. = 109 - 110°C.

Элементный анализ:

Рассчитано: C% 52,79; H% 4,23; F% 16,70; N% 12,31;

Найдено: 52,5; 4,2; 16,7; 12,1;

Поступая таким же образом, но используя в качестве исходного 2-бромпропанол-трет-бутилдиметилсилилэфир, получают следующий продукт:

Пример 44

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(3-гидроксипропил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 131 - 132°C. Rf = 0,13 (элюент: CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-AcOEt 75 - 25).

Пример 45

4-[3-[2-(ацетилокси)-этил]-4,4-диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

При комнатной температуре перемешивают в течение 30 минут 215мг полученного в примере 43 продукта, 15мг 4-диметил аминопиридина, 1см<sup>3</sup> пиридина и 0,5см<sup>3</sup> уксусного ангидрида. Реакционную среду сливают в 20см<sup>3</sup> водного раствора, насыщенного бикарбонатом натрия, перемешивают 20 минут, экстрагируют этилацетатом, промывают водой и выпаривают досуха. Пиридин и остаточную уксусную кислоту удаляют путем перегонки, остаток очищают хроматографией на кремнеземе (элюент: метиленхлорид-этилацетат 65 - 35), полученный остаток извлекают изопропанолом, частично концентрируют, охлаждают льдом, обезвоживают и получают, после сушки, 210г целевого продукта, т. пл. = 99 - 100°C.

Элементный анализ:

Рассчитано: C% 53,27; H% 4,21; F% 14,87; N% 10,96;

Найдено: 53,5; 4,3; 15,2; 10,9;

Поступая, как в предыдущих примерах, были получены следующие соединения:

Пример 46

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(5-гидроксипентил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 101 - 102°C.

Пример 47

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-метоксиэтил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 68 - 69°C.

Пример 48

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(цианометил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 186 - 187°C.

Пример 49

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-[(1,3-диоксалан-2-ил)-метил]-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

Т. пл. = 135 - 136°C.

Пример 50

4-[4,4-диметил-2,5-диоксо-3-(2-хлорэтил)-1-имидазолидинил]-2-(трифторметил)-бензонитрил  
Т. пл. = 120 - 121°C.

Пример 51

1-(3,4-дихлорфенил)-5-имино-3,4,4-триметил-2-имидазолидин-тион

В течение 16 часов нагревают в режиме дефлегмации 2,4г изоцианата 3,4-дихлорфенила и 1,3см<sup>3</sup> 2-метиламино-2-цианопропана в 23см<sup>3</sup> тетрагидрофурана в присутствии 0,23см<sup>3</sup> триэтиламина. Растворитель удаляют при пониженном давлении и очищают остаток путем хроматографии на кремнеземе (элю-ент: метилхлорид-ацетон 96 - 4, затем этилацетат-циклогексан 1 - 1). После кристаллизации в эфире получают 2,54г целевого продукта, т. пл. = 133°C.

Пример 52:

3-(3,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-1,5,5-триметил-4-имидазолидинон

В течение 45 минут нагревают в режиме дефлегмации 1,88г продукта, полученного в примере 51, суспензированного в 14см<sup>3</sup> 6 н. раствора хлористоводородной кислоты, затем снова добавляют 14см<sup>3</sup> 6 н. раствора хлористоводородной кислоты и продолжают нагревание в течение 2 часов. После нового добавления 4см<sup>3</sup> 6 н. раствора хлористоводородной кислоты и нагревания в режиме дефлегмации в течение 1 часа 30 минут и доведения до комнатной температуры добавляют 100г льда и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, высушивают и выпаривают растворитель. После хроматографии на кремнеземе (элюент: циклогексан-этилацетат 1 - 1) получают 1,84г целевого продукта. После кристаллизации в изо-пропанол т. пл. = 129°C.

Элементный анализ: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS = 3303,21

Рассчитано: C% 47,54; H% 3,99; Cl% 23,38; N% 9,24; S% 10,57;

Найдено: 47,5; 3,8; 23,2; 9,3; 10,5;

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1753см<sup>-1</sup>

C=S и Аромат. соед.: 1595, 1570, 1496см<sup>-1</sup>

Работают, как в предыдущих примерах, но используя соответствующие продукты и реагенты, были получены следующие соединения:

Пример 53

3-(3,4-дихлорфенил)-3,5-дигидро-5,5-диметил-2-(метил-тио)-4Н-имидазол-4-он

Т. пл. = 110°C.

Пример 54

1-(3,4-дихлорфенил)-3,4,4-триметил-2,5-имидазолидин-дитион

Т. пл. ≈ 146°C.

Пример 55

1-[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]-4,4-диметил-2-тиоксо-5-имидазолидинон

Т. пл. = 176°C.

Пример 56

1-[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]-4,4-диметил-5-имино-2-имидазолидинтион

Т. пл. = 173 - 174°C.

Пример 57

3-(3,4-дихлорфенил)-3,5-дигидро-5,5-диметил-2-[(фенил-метил)-тио]-4Н-имидазол-4-он

ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1736см<sup>-1</sup>

C=N и Аромат. соед.: 1578, 1496см<sup>-1</sup>

Пример 58

Была изготовлена таблетка следующего состава:

4-(5-оксо-2-тиоксо-3,4,4-триметил-1-имидазолидинил)-2-(три-фторметил)-бензонитрил – 100мг;

Эксцип. в дост. к-ве для таблетки в законч. виде – 300мг;

(Состав эксципиента: лактоза, крахмал, тальк, стеарат магния).

Фармакологическое изучение продуктов изобретения

1} Изучение сродства продуктов изобретения к андрогенному рецептору.

Андрогенный рецептор.

У крыс самцов вида Спрейг Дулей EOPS весом 180 - 200г, которых предварительно кастрировали за сутки и умертвили, извлекают простату, взвешивают и гомогенизируют с помощью гомогенизатора Поттера со стеклянными сосудами и смесителем, при 0°C, в буферном растворе (Трис 10ммоль, сахара 0,25ммоль, ФМСФ (фенилметансульфонилфторид) 0,1ммоль, молибдат натрия 20ммоль, HCl pH = 7,4), к которому добавляют, по мере требования, раствор DTT (DL-дитиотреitol), из расчета 1г ткани на 8мл буферного раствора.

Затем гомогенат ультрацентрифугируют 45 минут при температуре 0°C и скорости 105000g. Аликвотные пробы всплывшей фракции (цитозоля) подвергают инкубации в течение 30 минут и 24 часов при 0°C и при постоянной концентрации (Т) насыщенного тритием тестостерона в присутствии возрастающих концентраций (от 0 до 2500.10<sup>-9</sup>М) либо "холодного" тестостерона, либо исследуемого продукта. Концентрацию связанного насыщенного тритием тестостерона (В) измеряют, в каждой инкубированной пробе, путем адсорбции на угле-декстрате.

Расчет относительного связывающего сродства (ОСС).

Для этой цели составляют следующие 2 кривые: кривую зависимости процента связанного насыщенного тритием гормона В/Т от логарифма концентрации холодного контрольного гормона и кривую В/Т в зависимости от логарифма концентрации исследуемого холодного продукта. Затем определяют прямую уравнения I<sub>50</sub> = (В/Т<sub>макс.</sub> + В/Т<sub>мин.</sub>) / 2.

В/Т<sub>макс.</sub> = % связанного насыщенного тритием гормона при инкубации данного гормона с концентрацией

(Т).

$V/T_{\text{мин.}} = \% \text{ связанного насыщенного тритием гормона при инкубации данного гормона с концентрацией (Т) в присутствии большого избытка холодного гормона (2500.10<sup>-9</sup>М).}$

Пересечения прямой  $I_{50}$  и кривых позволяют определить концентрации контрольного холодного гормона (СН) и исследуемого холодного продукта (СХ), ингибирующие на 50% связь насыщенного тритием гормона с рецептором. Относительное связывающее сродство (ОСС) исследуемого продукта определяется уравнением  $ОСС = 100 (СН) / (СХ)$ .

Были получены следующие, выраженные в ОСС, результаты.

Контрольный продукт (Тестостерон): 100

	Инкубация: 30 минут	Инкубация: 24 часа
Продукт в примере 1	27,5	3
Продукт в примере 2	22	6
Продукт в примере 4	21	5
Продукт в примере 11	28	8
Продукт в примере 12	128	92
Продукт в примере 13	31	39
Продукт в примере 14	27	7
Продукт в примере 15	69	24

2) Определение андрогенной или антиандрогенной активности соединений согласно изобретения путем количественного анализа орнитин-декарбоксилазы.

- Протокол проведения опыта.

Мышам-самцам породы СУИСС (SWISS) 6-месячного возраста, кастрированным за сутки, вводят оральным путем исследуемые соединения (0,5%-ная метилцеллюлоза в суспензии), и одновременно осуществляют подкожную инъекцию тестостеронпропионата в объеме 3мг/кг (растворенного в кунжутном масле, содержащем 5% бензилового спирта) для определения антиандрогенной активности изучаемого продукта. Агонистическую активность определяют в отсутствие тестостеронпропионата.

Исследуемые соединения, а также тестостеронпропионат вводят в объеме 10мм/кг.

Через 16 часов после введения соединений подопытных животных умерщвляют, извлекают у них почки, которые гомогенизируют при 0°C посредством тефлон-стеклянной мельницы в 10-и объемах буферного раствора Трис-НСl 50мм (рН = 7,4), содержащего 250мм пиридоксальфосфата, 0,1мм ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты) и 5мм дитиотрейтола. Затем гомогенат центрифугируют со скоростью 105000g в течение 45 минут.

- Принцип анализа.

При температуре 37°C почечная орнитин-декарбоксилаза превращает изотопную смесь холодного орнитина и меченного тритием орнитина в холодной путресцин и в меченный тритием путресцин.

Путресцин затем собирают на избирательной ионообменной бумаге. После сушки избыток непревращенного меченного тритием и холодного орнитина удаляют 3-мя промывками нашатырным спиртом,  $c = 0,1 \text{ моль/л}$ . Бумагу высушивают, затем измеряют радиоактивность после добавки сцинтиллирующего вещества (Акуалайта - Aqualite).

Результаты выражают в фмоль ( $10^{-15}$  моль) образовавшегося меченного тритием путресцина/час/мг протеин.

Получают следующие результаты:

Продукт в примере 11:

Антагонизм (РО) 3мг/кг: 83%

Продукт в примере 12:

Антагонизм (РО) 0,1мг/кг: 12%

0,3мг/кг: 36%

1мг/кг: 68%

3мг/кг: 94%

10мг/кг: 99%

: Агонизм (РО) 10мг/кг: 0%

Продукт в примере 14:

Антагонизм (РО) 3мг/кг: 87%

Продукт в примере 15:

Антагонизм (РО) 0,3мг/кг: 4%

1мг/кг: 82%

Закключение:

Вышеописываемые опыты показали, что соединения согласно изобретению обладают мощной антиандрогенной активностью и лишены агонистической активности.