



(51) МПК
C07D 233/22 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 233/22 (2023.08); *A61K 31/4164* (2023.08); *A61P 35/00* (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2022125826, 03.10.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 03.10.2022

Дата регистрации:
 14.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.10.2022

(45) Опубликовано: 14.12.2023 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

119234, Москва, ул. Ломоносовский проспект,
 27, стр. 1, Московский государственный
 университет имени М.В. Ломоносова, Фонд
 "Национальное интеллектуальное развитие"

(72) Автор(ы):

БАЗАНОВ Даниил Романович (RU),
 ЛОЗИНСКАЯ Наталья Александровна
 (RU),
 ПЕРВУШИН Николай Викторович (RU),
 КОПЕИНА Гелина Сергеевна (RU),
 САВИН Егор Владиславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Московский государственный
 университет имени М.В. Ломоносова" (МГУ)
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2730497 С1, 24.08.2020. Hu, Chunqi
 et al, Design, synthesis, and biological evaluation
 of imidazoline derivatives as p53-MDM2 binding
 inhibitors, Bioorganic and Medicinal Chemistry,
 vol. 19, 18, p. 5454 - 5461, 2011. WO 2005/110996
 A1, 24.11.2005. WO2005003097A1, 13.01.2005.

C 1
8 8 6 6 2 8 0 9 6 8 8
R U

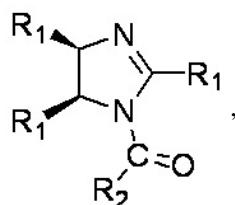
(54) НОВЫЕ АЗОТЗАМЕЩЕННЫЕ 2,4,5-ТРИ(МЕТОКСИФЕНИЛ)ЦИС-ИМИДАЗОЛИНЫ, СПОСОБ
 ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
 азотзамещенным производным 2,4,5-трис
 (алкоксифенил)-цис-имидазолинам, общей
 формулы I, способу их получения, применению
 и фармацевтической композиции на их основе.
 Технический результат: получены новые
 соединения, обладающие способностью по
 стабилизации уровня белка p53 для терапии
 онкологических заболеваний

I

где R₁ = 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3,4-
 диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-
 диметоксифенил, 4-хлорфенил или 2,4-
 дихлорфенил. R₂ = алкиламины, такие как
 пиперидин, морфолин, диэтиламин, пирролидин,
 пиперазин, азепан, которые могут быть замещены
 метилом или третбутил карбоксильной группой.
 4 н. и 13 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 233/22 (2023.08); A61K 31/4164 (2023.08); A61P 35/00 (2023.08)

(21)(22) Application: 2022125826, 03.10.2022

(24) Effective date for property rights:
03.10.2022

Registration date:
14.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: 03.10.2022

(45) Date of publication: 14.12.2023 Bull. № 35

Mail address:

119234, Moskva, ul. Lomonosovskij prospekt, 27,
str. 1, Moskovskij gosudarstvennyj universitet
imeni M.V. Lomonosova, Fond "Natsionalnoe
intellektualnoe razvitiye"

(72) Inventor(s):

BAZANOV Daniil Romanovich (RU),
LOZINSKAYA Natalya Aleksandrovna (RU),
PERVUSHIN Nikolaj Viktorovich (RU),
KOPEINA Gelina Sergeevna (RU),
SAVIN Egor Vladislavovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Moskovskij gosudarstvennyj
universitet imeni M.V. Lomonosova" (MGU)
(RU)

C1

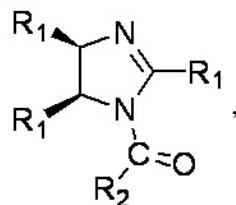
(54) NEW NITROGEN-SUBSTITUTED 2,4,5-TRI(METHOXYPHENYL) CIS-IMIDAZOLINES, METHOD OF
THEIR PREPARATION AND USE

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to new nitrogen-substituted derivatives of 2,4,5-tris(alkoxyphenyl)-cis-imidazolines, general formula I, a method of their preparation, use and a pharmaceutical composition based on them.

EFFECT: obtaining new compounds with the ability to stabilize p53 protein levels for the treatment of oncological diseases



I

where R₁ = 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 4-chlorophenyl or 2,4-dichlorophenyl. R₂ = alkylamines such as piperidine, morpholine, diethylamine, pyrrolidine, piperazine, azepane, which may be substituted with methyl or tert-butyl carboxyl group.

17 cl, 1 dwg, 1 tbl

8
8
8
9
6
2
8
0
R
U

R
U
2
8
0
9
6
8
8
C
1

Область техники

Изобретение относится к области органической и медицинской химии, фармацевтики и медицины, в частности онкологии, а именно к новым азотзамещенным производным цис-2,4,5-трис(алкоксиарил)имидаэолинов, которые представляют собой ингибиторы 5 белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. Изобретение может быть использовано для лечения ряда онкологических заболеваний, связанных с пролиферацией опухолевых клеток, в частности немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, нейробластомы и других злокачественных новообразований.

Уровень техники

10 В настоящее время ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 находят ограниченное применение в лечении онкологических заболеваний, в частности немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, нейробластомы и других злокачественных новообразований, поскольку известные химиотерапевтические агенты, применяемые с этой целью, отличаются высокой токсичностью, плохой 15 водорастворимостью, и их использование приводит к уменьшению терапевтического индекса и сопряжено с различными побочными эффектами в отношении здоровых клеток.

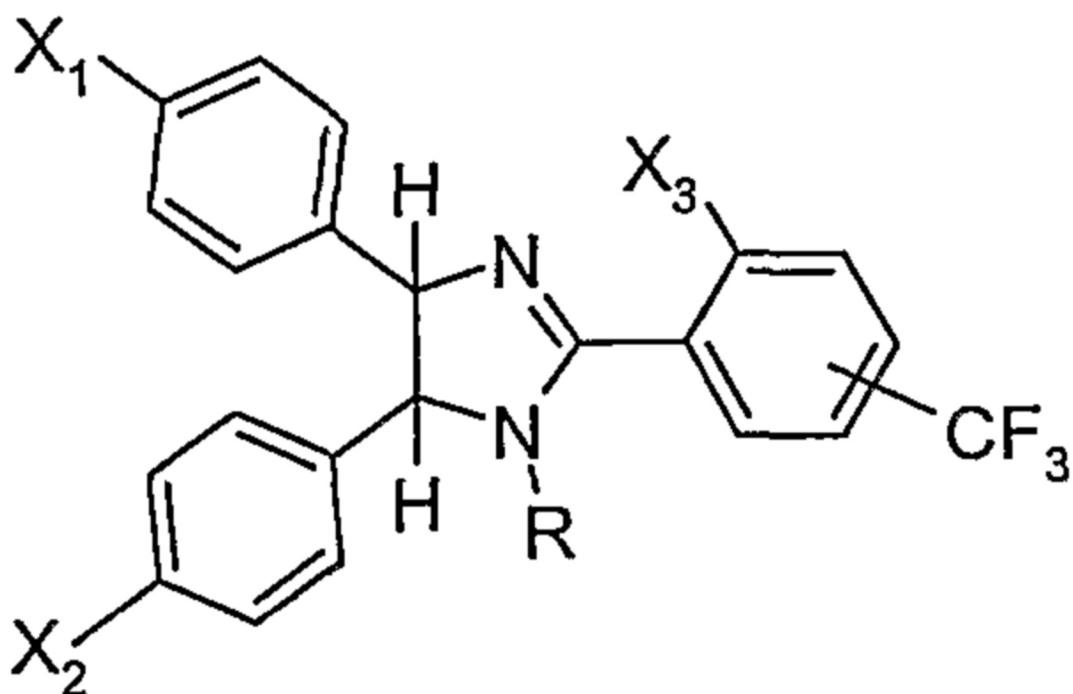
16 Известны соединения цис-имидаэолинов общей формулы 1 (WO2005/003097, 13.01.2005), обладающие антитролиферативной активностью, основанной на 20 ингибиции p53-MDM2 взаимодействия, а также способ их получения. Способ заключается в последовательном проведении нескольких реакций с выделением промежуточных продуктов, в частности получение 1,2-бис(4-хлорфенил)этан-1,2 диамина, 4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидаэола и их структурных аналогов с различными заместителями при атоме азота 25 в имидаэолиновом ядре. Однако данный способ получения соединений является трудоемким и высокозатратным, промежуточные вещества требуют дополнительных очисток (Zhuang C, Miao Z, Zhu L, et al. Discovery, synthesis, and biological evaluation of orally active pyrrolidone derivatives as novel inhibitors of p53-MDM2 protein-protein interaction, *J Med Chem.*, 2012).

30

35

40

45



1

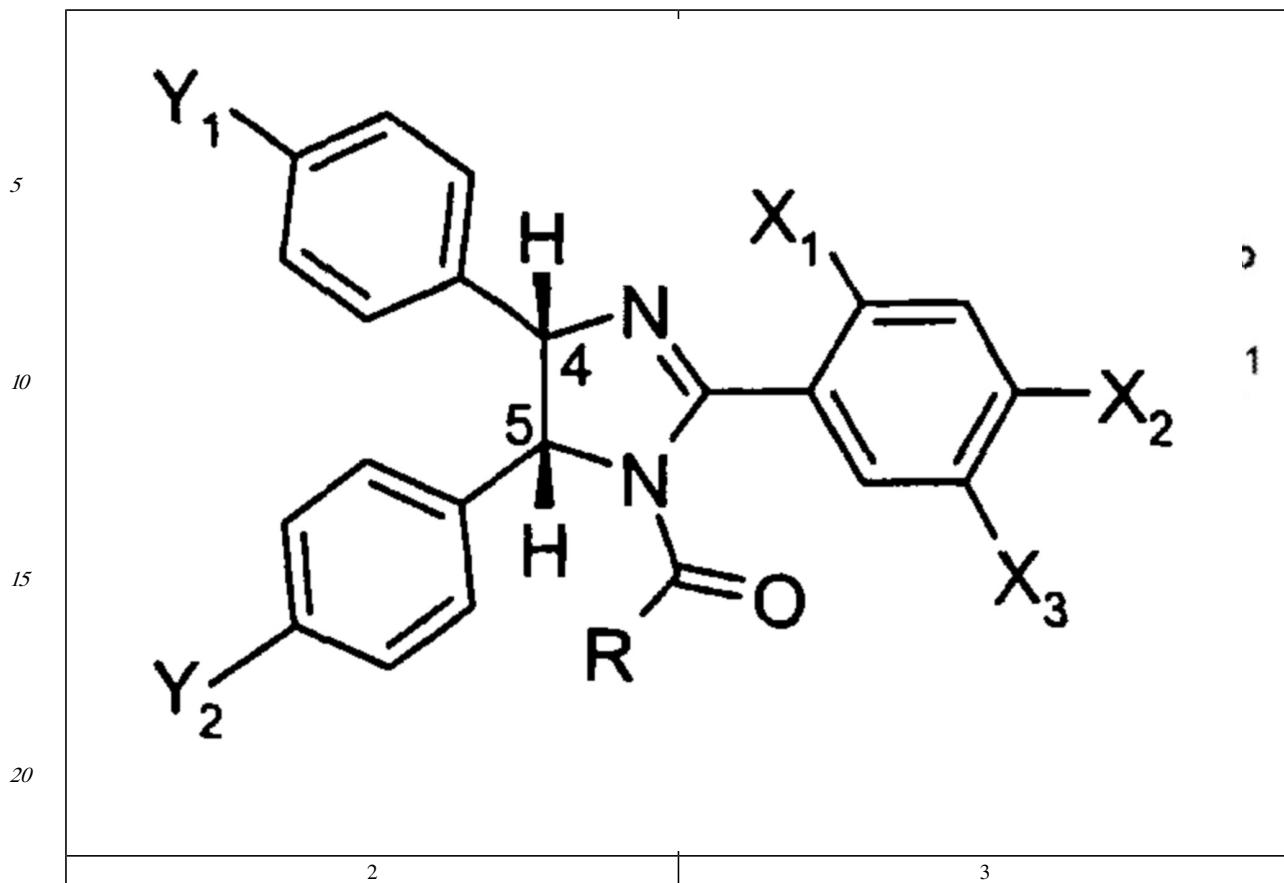
Известны и другие структурные аналоги предлагаемых соединений, а именно соединения цис-имидалинов общего формулы 2 (WO 2005/110996) и 3 (WO 2009/047161), антипролиферативное действие которых основано также на ингибировании p53-MDM2 взаимодействия. Способ получения заключается в получении 1,2-бис(4-хлорфенил)этан-1,2диамина с последующим получением из него имидазолина. Однако, известные способы многостадийны (3-4 стадии синтеза) и время, затраченное на синтез, составляет не менее 2 суток.

30

35

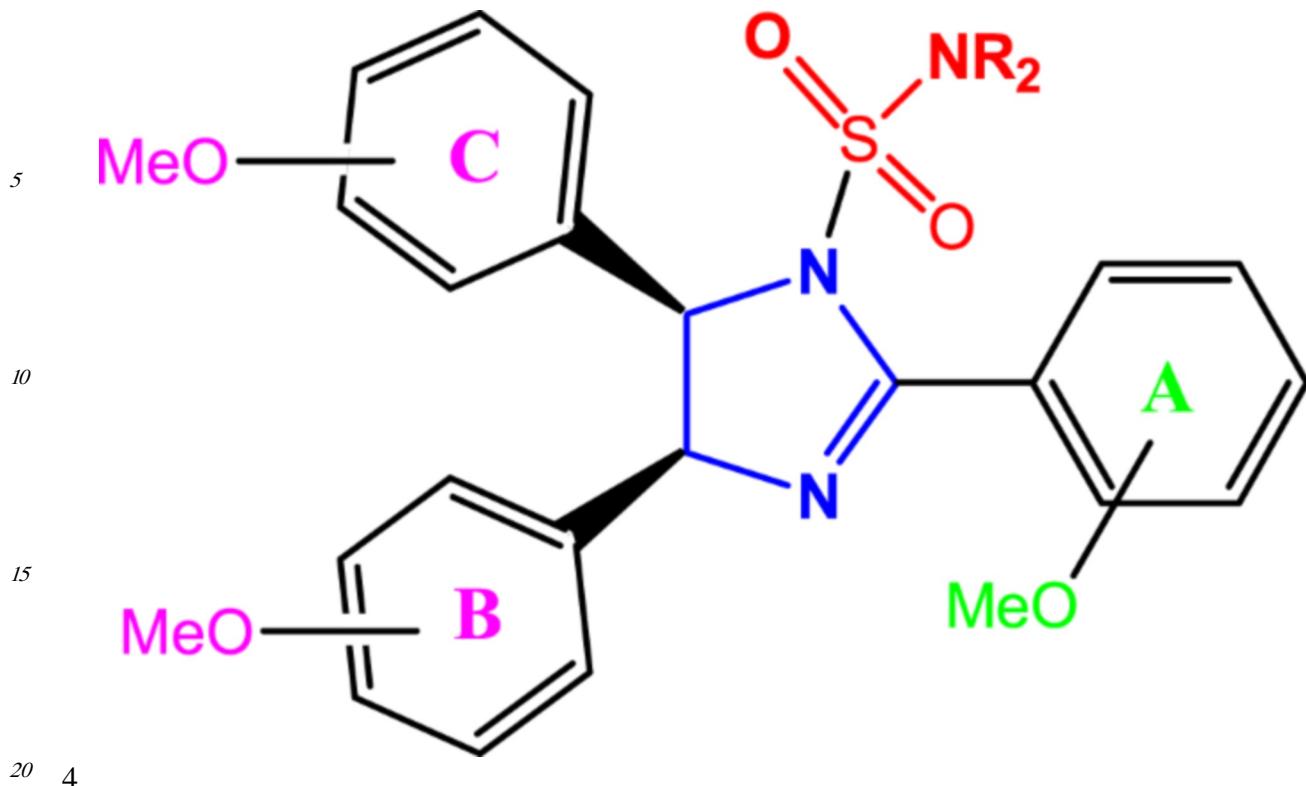
40

45



Недостатком существующих соединений является также их высокая дозировка, при 25 проведении терапии, во время которой возникают побочные реакции организма. Высокие дозы, необходимые для получения клинического эффекта, вместе с увеличением гематотоксических эффектов (например, нейтропения, тромбоцитопения, включая 30 сепсис и кровотечение) и желудочно-кишечной токсичности из-за потери энтероцитов, заставили исследователей приостановить клинические испытания (RG7112) и дальнейшее применение данных препаратов.

Прототипом заявленных соединений является соединение формулы 4, содержащее 35 метоксифенильные группы в качестве заместителей в имидазолиновом ядре в положениях 2,4,5 и модифицированный атом азота с помощью производных сульфурилхлорида. Недостатком данных соединений является их невысокая устойчивость при хранении 40 (потеря активности: при хранении в нормальных условиях через месяц активность уменьшается в 1,5 раза, через два месяца в 2 раза). Недостатком способа получения является необходимость синтеза промежуточного производного амина с сульфурилхлоридом. (Bazanov, D.R., Pervushin, N.V., Savin, E.V. et al. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors. Med Chem Res 30, 2216-2227 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02802-w>).



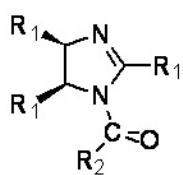
Таким образом, техническая проблема, решаемая посредством заявляемого изобретения, заключается в необходимости преодоления недостатков, присущих аналогам и прототипу за счет создания соединений с цитотоксичностью в микромолярном диапазоне, обладающих высокой способностью к стабилизации уровня белка p53 по сравнению с необработанными клетками, стабильностью при хранении и разработка простого в исполнении способа получения цис-имидалиновых структур, обладающих антипролиферативными свойствами.

Раскрытие изобретения

Техническим результатом заявляемой группы изобретений является разработка двухстадийного способа получения азотзамещенных цис-имидалиновых структур с сохранением цитотоксичности в микромолярном диапазоне (15-100 мкм) и высокой способностью к стабилизации уровня белка p53 по меньшей мере на пяти клеточных линиях (до 7 раз в сравнении с контролем и более трех раз по сравнению с прототипом).

Преимуществом заявляемого способа получения соединений является отсутствие стадии синтеза промежуточного продукта (сульфомоилхлорида амина), а также более высокие выходы конечных соединений. Активность новых соединений сохраняется в течении 6 месяцев в нормальных условиях в пределах погрешности измерений.

Технический результат достигается новыми соединениями общей формулы I, где R₁=2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3,5-диметоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 2,4-дихлорфенил, 4-хлорфенил, R₂ = алкиламины.



I

Технический результат также достигается активным компонентом, представляющим собой заявляемое соединение, обладающее антипролиферативными свойствами.

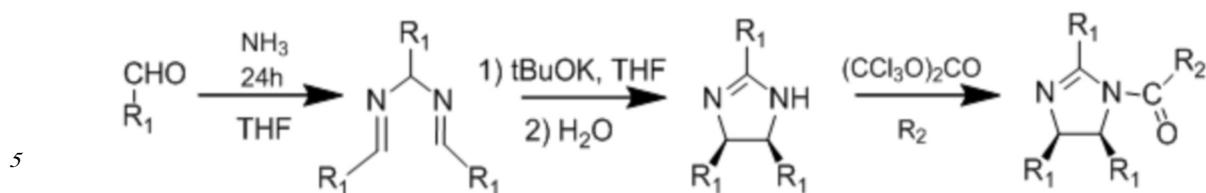


Схема 1¶

Также технический результат достигается способом получения заявляемых соединений формулы, который представляет собой трехстадийный синтез (схема 1) без выделения промежуточного продукта. На первой стадии проводят смешение исходных соединений в качестве которых используют соответствующий алкооксибензальдегид и насыщенный аммиаком растворитель (преимущественно вода, тетрагидрофуран, хлористый метилен, диоксан, диэтиловый эфир), взятый массовом соотношении аммиак:растворитель 1:10-1:100. По прошествии не менее 12 часов (предпочтительнее не менее 24 часов) 10 реакционную смесь упаривают, растворяют в тетрагидрофуране и добавляют органическое основание в качестве которого используют алкоголяты щелочных металлов или гидриды щелочных металлов (преимущественно трет-бутилат калия или натрия, этилат натрия или калия, гидрид натрия или гидрид калия), растворимое в используемом органическом растворителе в массовом соотношении исходный альдегид: органическое основание 1:0,1-1:3 (вторая стадия). После исчезновения интенсивной окраски в реакционную смесь добавляют воду для остановки реакции и предотвращения изомеризации. Предпочтительно воду добавляют в массовом соотношении реакционная смесь:вода 1:0,1-1:10. Продукт экстрагируют этилацетатом или хлористым метиленом, 15 или хлороформ, или 1,2-дихлорэтаном, органическую вытяжку сушат над гигроскопичной неорганической солью, растворитель удаляют в вакууме. Производные цис-имидаэолина при необходимости очищают от примесей исходных веществ с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали смесь этилацетата с гексаном в объемном отношении 1:1 (Daniil R. Bazanov, et al., 20 30 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.007>).

В качестве гигроскопичной неорганической соли используют безводный сульфат натрия или хлорид кальция.

Модификацию полученных соединений проводят следующим образом: к соединению, растворенному в хлорорганическом растворителе, добавляют по каплям раствор трифосгена или фосгена или карбонилдиимидаэола в дихлорметане таким образом, чтобы соотношение трифосгена/фосгена/карбонилдиимидаэола в реакционной смеси составляло от 1:1 до 3:1 по молям. Концентрация трифосгена или фосгена или имидазолина не влияет существенным образом на ход реакции, важно лишь соотношение реагентов. Реакционную смесь оставляют перемешиваться от 30 минут до часа. Затем смесь упаривают досуха (растворитель удаляют в вакууме), заново растворяют в хлорорганическом растворителе (соотношение веществ:растворитель от 1:20 к 1:100 по массе) и по каплям добавляют в раствор амина и третичного амина в дихлорметане (используют избыток амина по отношению к исходной массе реагентов от 1:1:1 до 10:1 по массе). Концентрация в добавляемом растворе не существенна и варьировалась от 1:1 до 1:10 (амин:растворитель) по массе. Концентрация основания для модификации не влияет значительным образом на ход реакции, важно лишь соотношение по отношению к трифосгену по уравнению реакции. В качестве хлорорганических растворителей используют хлористый метилен или хлороформ, или дихлорэтан, или тетрагидрофуран. В качестве основания для модификации используют триэтиламин, 35 40 45

диметиламин, дизопропилэтиламин. Раствор оставляют перемешиваться от 20 минут до 1 ч. Полученную смесь промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем насыщенным водным раствором соды, затем снова насыщенным водным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляют под вакуумом. Полученное модифицированное

5 по атому азота вещество очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Технический результат достигается применением азотзамещенных производных цис-2,4,5-три(алкоксиарил)имидаэолинов общей формулы I, которые представляют собой ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, для изготовления фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество

10 соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые добавки. При этом фармацевтическая композиция представлена в виде единичной дозированной формы или в виде двух или более отдельных готовых фармацевтических форм для последовательного или одновременного введения.

Также технический результат достигается фармацевтической композицией для лечения

15 онкологических заболеваний, связанных с пролиферацией опухолевых клеток, в частности немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, нейробластомы и других злокачественных новообразований включающей (a) азотзамещенные производные цис-2,4,5-три(алкоксиарил)имидаэолинов общей формулы I и (b) фармацевтически приемлемые добавки. Соединение формулы I может быть

20 использовано, как в чистом виде, так и в качестве активнодействующего компонента новых лекарственных форм.

Данные соединения позволяют расширить арсенал средств, обладающих антипролиферативным действием.

Краткое описание чертежей

25 Изобретение поясняется следующими чертежами.

На фиг. 1 представлены результаты исследования повышения уровня белка p53, где (A) - вестерн-блот анализ тотальных клеточных лизатов клеток RKO при обработке соединениями 10, 9 (оба - 20 мкМ), Nutlin-3a (10 мкМ) и RG7388 (5 мкМ); (B) -денситометрический анализ полос p53, нормализованных к GAPDH. Данные

30 представлены как среднее +/- SD из трех независимых экспериментов; (C) - гистограммы данных анализа проточной цитометрии (FC) для клеток RKO: анализ sub-G1 (вверху), % - процент популяции Sub-G1 и окрашивание аннексином V-FITC/PI (внизу), % жизнеспособных клеток. Показано, что соединения 9 и 10 способны повышать уровень более чем в 7 раз по сравнению с контролем.

35 Осуществление изобретения

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы 1 и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных средств,

40 средств доставки, консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей,

45 разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами

измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, алгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом.

Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, внутримышечного, 5 внутривенного, под кожного, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и 10 трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, под кожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные формы введения.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраняет один или более 15 симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании. Термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения формулы (I), которое достаточно для того, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. При этом 20 суточная доза у взрослых обычно составляет 10 ~ 500 мг, предпочтительно - 50 ~ 300 мг. Поэтому во время приготовления из фармацевтической композиции лекарственного средства по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единичная дозировка препарата должна содержать 1 ~ 500 мг средства общей формулы I предпочтительно 25 - 10 ~ 300 мг. В предпочтительном варианте, терапевтически эффективное количество составляет от 0,01 до 1 мг/кг веса тела субъекта. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно - от одного до шести раз). При этом, дозировка средства, содержащего соединение общей формулы (I), у пациентов 30 может корректироваться в зависимости от терапевтической эффективности и биодоступности активного ингредиента в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента.

Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, под кожно, внутрибрюшинно или местно).

35 Все используемые реагенты являются коммерчески доступными, все процедуры, если не оговорено особо, осуществляли при комнатной температуре или температуре окружающей среды, то есть в диапазоне от 18 до 25°C; выпаривание растворителя осуществляли с использованием роторного испарителя, при пониженном давлении при температуре бани примерно 50°C; контроль за ходом реакции осуществляли при помощи 40 тонкослойной хроматографии ТСХ (пластины для ТСХ с предварительно нанесенным силикагелем 60 F₂₅₄ Merck), структуру и чистоту всех выделенных соединений подтверждали, по меньшей мере, одним из следующих методов: масс-спектрометрия высокого разрешения или ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

45 Для получения заявляемых соединений использовали следующие коммерческие реагенты и растворители: тетрагидрофуран, безводный сульфат натрия (осушитель), силикагель для колоночной хроматографии, этилацетат, гексан, газообразный аммиак, соответствующие альдегиды (Merk).

Выход продукта приведен только для иллюстрации. Колоночную флан-

хроматографию осуществляли, используя Merck силикагель 60 (230-400 меш ASTM). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) положительных ионов зарегистрированы на спектрометре Jeol GC Mate II при энергии ионизации 70 eV. Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance-400 (рабочая частота 400.1 и 100.6 МГц для ¹H и ¹³C, соответственно) и Agilent 400-MR (рабочая частота 400.0 и 100.6 МГц для ¹H и ¹³C, соответственно), используя дейтерированный хлороформ (99,8% D) или метанол (99,8% D) или вода (99,9% D) в качестве растворителя, если не указано иное, относительно тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта, миллионных долях (м.д.)

Структура заявляемых соединений доказана данными спектроскопии ЯМР (¹H и ¹³C), а состав - данными масс спектрометрии высокого разрешения.

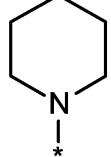
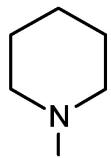
Ниже представлено более подробное описание заявляемого изобретения. Настоящее изобретение может подвергаться различным изменениям и модификациям, понятным специалисту на основе прочтения данного описания. Такие изменения не ограничивают объем притязаний. Например, могут изменяться растворители, насыщенные аммиаком (тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, хлористый метилен), основания (трет-бутилат калия, трет-бутилат натрия, этилат калия, этилат натрия, гидрид натрия или гидрид калия), экстрагирующие агенты (этилацетат, диэтиловый эфир, хлороформ, хлористый метилен), гигроскопические неорганические соли для осушения (безводный сульфат натрия, хлорид кальция и др.).

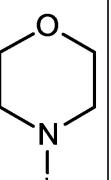
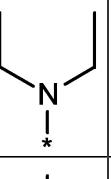
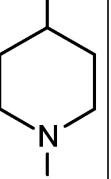
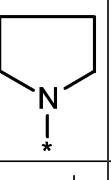
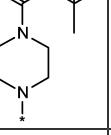
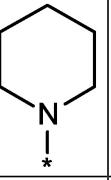
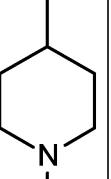
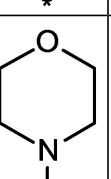
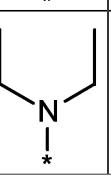
Например, могут изменяться растворители для проведения реакций (хлороформ, тетрагидрофуран, хлористый метилен), карбоксильные компоненты (трифосген, фосген, карбонилдимиазол), основания (триэтиламин, trimetilamin, пиридин, дизопропилэтиламин, могут быть использованы их соли и др.).

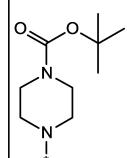
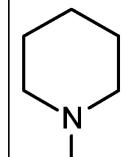
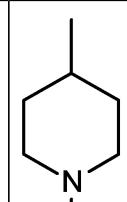
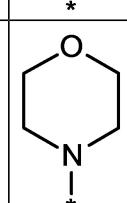
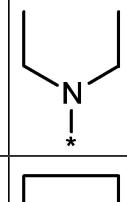
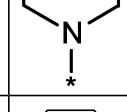
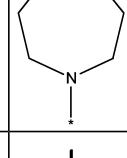
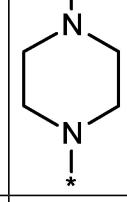
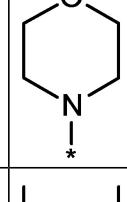
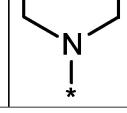
Исследование антитрополиферативной активности заявляемых соединений проводили на серии клеток немелкоклеточного рака легкого (A549), рака толстого кишечника (HCT-116), карциномы легкого (MCF-7) с помощью стандартного МТТ-теста с (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромидом. Результаты биологических испытаний представлены в Таблице 1.

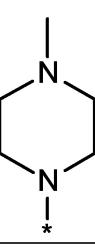
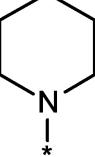
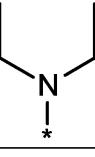
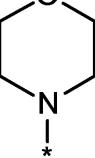
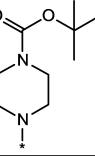
Исследование повышения уровня белка p53 показало, что соединения 9 и 10 способны повышать уровень более чем в 7 раз по сравнению с контролем (фиг. 1).

Таблица 1. Ингибирующая активность заявляемых соединений.

Соединение	R	R2	Ингибирующая активность, (IC50, μ M)		
			A549	HCT-116	MCF-7
1	2-MeOPh		60,4±26,3	58,8±24,2	75±40
2	4-MeOPh		53,9±7	54±6	62±8

5	3	4-MeOPh		165±100	>200	131,5±39
10	4	4-MeOPh		58.2±9.2	54.4±9.2	69±9
15	5	4-MeOPh		38±5	37.9±11	38,5±6
20	6	4-MeOPh		124±60	115,3±21,5	167±70
25	7	4-MeOPh		89,8±7,5	40,5±5,5	59,8±7,4
30	8	4-MeOPh		38,8±4,5	27,1±2,3	35,8±3,6
35	9	2,4-diMeOPh		30±2,5	23,3±5,5	31,3±2,4
40	10	2,4-diMeOPh		17,8±2,1	16,2±2,5	17±5
45	11	2,4-diMeOPh		105,7±20,2	126,3±80,5	161±100
	12	2,4-diMeOPh		35,2±6,4	30,4±7,6	31,5±13,8

5	13	2,4-diMeOPh		21±3	12,6±4,5
10	14	3,4-diMeOPh		104.4±50.5	102.6±73.2
15	15	3,4-diMeOPh		123.1±50	112,3±27
20	16	3,4-diMeOPh		123.4±41.5	131±38
25	17	3,4-diMeOPh		105.2±25	50.7±10
30	18	3,4-diMeOPh		-	>200
35	19	3,4-diMeOPh		102.1±50	77.9±7.2
40	20	3,4-diMeOPh		>200	>200
45	21	3,5-diMeOPh		93.6±20	97,5±12,3
	22	3,5-diMeOPh		24,6±6,3	9,3±4,7
					29,4±9,1

5	23	3,5-diMeOPh		104,3±36	64,6±36	100,8±75,5
10	24	4-ClPh		16,2±3,1	11,2±2,5	14,6±4,5
15	25	2,4-diClPh		25,2±8,2	24,2±12,1	40,6±8,2
20	26	2,4-diClPh		18,7±2,5	17,7±1,5	18,1±1,7
25	27	2,4-diClPh		86,6±45,4	21±8	74,1±40,2

Пиперидин-1-ил(цис-2,4,5-трис(2-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (1). Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,68. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,01-1,16 (м, 4H), 1,29-1,39 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 4H), 3,47 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,89 (д, J = 10,6, 1H), 6,22 (ш. с, 1H), 6,44 (д, J = 8,1, 1H), 6,5 (ш. с, 1H), 6,59 (ш. с, 1H), 6,73 (ш. с, 1H), 6,79 (т, J = 7,5, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 2H), 7,31 (ш. с, 1H), 7,44 (т, J = 8,2, 1H), 7,75 (д, J = 7,3, 1H). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 23,95, 25,05, 46,41, 54,48, 55,02, 55,40, 64,89, 108,90, 109,35, 110,64, 119,01, 119,44, 120,53, 127,80, 128,12, 130,71, 158,92, 157,34. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₄ [M + H]⁺: 500,2544; найдено: 500,2530.

Пиперидин-1-ил(цис-2,4,5-трис(2-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (2). Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,68. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,01-1,16 (м, 4H), 1,29-1,39 (м, 2H), 3,01-3,09 (м, 4H), 3,47 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,89 (д, J = 10,6, 1H), 6,22 (ш. с, 1H), 6,44 (д, J = 8,1, 1H), 6,5 (ш. с, 1H), 6,59 (ш. с, 1H), 6,73 (ш. с, 1H), 6,79 (т, J = 7,5, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 7,01-7,07 (м, 2H), 7,31 (ш. с, 1H), 7,44 (т, J = 8,2, 1H), 7,75 (д, J = 7,3, 1H). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 23,95, 25,05, 46,41, 54,48, 55,02, 55,40, 64,89, 108,90, 109,35, 110,64, 119,01, 119,44, 120,53, 127,80, 128,12, 130,71, 158,92, 157,34. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₀H₃₄N₃O₄ [M + H]⁺: 500,2544; найдено: 500,2530.

4-{[Цис-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил]карбонил}морфолин (3). Белое твердое вещество, выход 40%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,50. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,19-3,24 (м, 4H), 3,30-3,38 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,48 (д, J = 9,3, 1H), 5,52 (д, J = 9,3, 1H), 6,58 (д, J = 8,8, 2H), 6,62 (д, J = 8,7, 2H), 6,73

(д, $J = 8,7$, 2H), 6,83 (д, $J = 8,8$, 2H), 6,98 (д, $J = 8,8$, 2H), 7,76 (д, $J = 8,8$, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 47,08, 54,96, 55,01, 55,32, 65,96, 66,45, 70,31, 113,13, 113,28, 113,92, 127,35, 128,47, 128,66, 129,05, 129,98, 155,40, 158,51, 158,82, 162,16, 162,76. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ [M + H]+: 502,2336; найдено: 502,2342.

⁵ Цис- N,N -диэтил-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имиазол-1-карбоксамид (4). Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,62. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, смесь двух конформеров, описан один конформер): δ 0,89 (т, $J = 5,9$ Гц, 6H), 3,04-3,13 (м, 2H), 3,22-3,31 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 5,42 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,59 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,83 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 12,60, 41,10, 55,03, 55,07, 55,35, 70,40, 113,13, 113,89, 128,73, 128,80, 130,07, 158,51, 158,81, 162,11, 162,11, 163,11 ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ [M+H]+: 488,2544; найдено: 488,2545.

¹⁰ (4-Метилпиперидин-1-ил) (цис-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имиазол-1-ил)метанон (5).

Белое твердое вещество, выход 75%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,75. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 0,80 (д, $J = 6,3$, 3H), 1,31-1,39 (м, 1H), 1,39-1,49 (м, 2H), 2,38-2,55 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,74-3,94 (м, 4H), 5,49 (д, $J = 9,4$, 1H), 5,53 (д, $J = 9,4$, 1H), 6,58 (д, $J = 8,7$, 2H), 6,63 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,74 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,84 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,97 (д, $J = 8,8$, 2H), 7,80 (д, $J = 8,7$, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 21,50, 30,37, 33,19, 33,41, 45,23, 45,68, 55,03, 55,08, 55,40, 70,47, 113,20, 113,24, 113,96, 127,29, 128,63, 128,69, 129,02, 130,25, 154,88, 158,58, 158,84, 162,33, 163,23. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ [M + H]+: 514,2700; найдено: 514,2686.

Пирролидин-1-ил(цис-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имиазол-1-ил)метанон (6).

Белое твердое вещество, выход 40%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,45. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, смесь двух конформеров, описан один конформер): δ 1,62-1,70 (м, 4H), 3,09-3,24 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,47-5,56 (м, 2H), 6,57 (д, $J = 8,8$, 2H), 6,62 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,74 (д, $J = 8,2$, 2H), 6,83 (д, $J = 8,0$, 2H), 6,97 (д, $J = 9,0$, 2H), 7,82-7,85 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 25,46, 47,83, 55,02, 55,08, 55,38, 69,73, 71,13, 113,18, 113,22, 113,94, 127,53, 128,44, 128,76, 130,07, 154,17, 158,60, 158,74, 162,35, 163,08. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ [M + H]+: 486,2387; найдено: 486,2379.

³⁵ Трет-бутил-4-(цис-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имиазол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (7).

Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,64. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,40 (с, 9H), 3,07-3,15 (м, 4H), 3,17-3,24 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,53 (д, $J = 9,5$, 1H), 5,62 (д, $J = 9,3$, 1H), 6,57 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,62 (д, $J = 8,6$, 2H), 6,73 (д, $J = 8,4$, 2H), 6,82 (д, $J = 8,5$, 2H), 6,97 (д, $J = 8,7$, 2H), 7,81 (д, $J = 8,6$, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 28,23, 43,21, 44,99, 55,02, 55,06, 55,35, 70,41, 72,27, 80,23, 113,14, 113,34, 113,90, 127,83, 128,37, 128,75, 129,39, 129,86, 154,22, 156,04, 158,49, 158,78, 161,95, 162,40. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6$ [M + H]+: 601,3021; найдено: 601,3014.

⁴⁵ Азепан-1-ил(цис-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имиазол-1-ил)метанон (8).

Белое твердое вещество, выход 41%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,60. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,34-1,58 (м, 8H), 3,00-3,25 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,43 (д,

J = 9,2, 1H), 5,51 (д, J = 9,2, 1H), 6,56 (д, J = 8,6, 2H), 6,62 (д, J = 8,6, 2H), 6,83 (д, J = 8,6, 2H), 6,94 (д, J = 8,7, 2H), 7,78 (д, J = 8,7, 2H). 13C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 27,34, 27,89, 47,61, 55,01, 55,07, 55,35, 70,25, 71,53, 113,15, 113,20, 113,92, 127,57, 128,76, 128,82, 129,37, 129,95, 158,59, 158,79, 162,16, 163,50. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₁H₃₆N₃O₄ [M + H]⁺: 514,2700; найдено: 514,2689.

Пиперидин-1-ил(цис-2,4,5-три(2,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (9). Белое твердое вещество, выход 66%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,60. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,08-1,20 (м, 4H), 1,29-1,37 (м, 2H), 2,99-3,08 (м, 4H), 3,46 (с, 3H), 3,64 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 5,70 (д, J = 10,2, 1H), 5,97 (ш. с, 1H), 6,05 (д, J = 1,8, 1H), 6,14 (ш. с, 1H), 6,27 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,40-6,45 (м, 2H), 6,53 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,67 (ш. с, 1H), 7,10 (ш. с, 1H), 7,67 (д, J = 8,2, 1H). 13C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 24,10, 25,21, 46,37, 45,80, 54,65, 55,06, 55,15, 55,33, 55,41, 65,09, 97,11, 97,21, 103,13, 104,49, 118,26, 120,04, 128,66, 131,69, 157,31, 157,75, 158,58, 159,51, 160,53, 162,48. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₃H₄₀N₃O₇ [M + H]⁺: 590,2861; найдено: 590,2875.

(4-Метилпиперидин-1-ил)(цис-2,4,5-три(2,4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (10). Белое твердое вещество, выход 55%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,50. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 0,50-0,66 (м, 2H), 0,75 (д, J = 6,4, 3H), 1,22-1,39 (м, 5H), 2,22-2,44 (м, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,66 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,71 (д, J = 10,1, 1H), 6,00 (ш. с, 1H), 6,07 (д, J = 2,2, 1H), 6,16 (ш. с, 1H), 6,29 (дд, J = 8,4, J = 2,3, 1H), 6,36-6,46 (м, 3H), 6,55 (дд, J = 8,4, J = 2,3, 1H), 6,68 (ш. с, 1H), 7,11 (ш. с, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H). 13C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 21,69, 30,45, 33,10, 33,63, 45,66, 45,80, 54,65, 55,16, 55,24, 55,35, 55,43, 97,15, 97,22, 98,23, 103,15, 103,95, 104,07, 104,61, 128,62, 129,12, 131,78, 131,90, 158,64, 159,58. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₄H₄₂N₃O₇ [M + H]⁺: 604,3017; найдено: 604,3038.

4-{[Цис-2,4,5-три(2,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил]карбонил}морфолин (11). Белое твердое вещество, выход 39%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,34. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,07-3,17 (м, 4H), 3,22-3,29 (м, 4H), 3,48 (с, 3H), 3,64-3,68 (м, 6H), 3,48 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,73 (д, J = 10,1, 1H), 6,00 (ш. с, 1H), 6,05-6,13 (м, 2H), 6,17 (ш. с, 1H), 6,29 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,47 (д, J = 2,1, 1H), 6,58 (дд, J = 8,5, J = 2,1, 1H), 6,68 (ш. с, 1H), 7,11 (ш. с, 1H), 7,72 (д, J = 8,4, 1H). 13C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 45,75, 54,65, 55,06, 55,15, 55,45, 66,08, 66,14, 97,18, 97,30, 98,40, 103,17, 103,22, 103,98, 104,22, 104,76, 128,47, 131,93, 158,59, 159,70. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₈N₃O₈ [M + H]⁺: 592,2653; найдено: 592,2664.

Цис-N,N-диэтил-2,4,5-три(2,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксамид (12).

Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,50. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400

МГц): δ 0,75-0,86 (м, 6H), 2,91-3,00 (м, 2H), 3,26-3,35 (м, 4H), 3,54 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,81-3,83 (м, 6H), 5,76 (д, J = 10,0, 1H), 5,91 (д, J = 8,9, 1H), 6,08-6,14 (м, 3H), 6,24 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,40-6,44 (м, 2H), 6,53 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,40-6,44 (м, 2H), 6,53 (дд, J = 8,5, J = 2,1, 1H), 6,83 (д, J = 8,7, 1H), 7,09 (ш. с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4, 1H). 13C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 0,94, 12,40, 40,73, 54,75, 54,91, 55,10, 55,17, 55,41, 55,47, 97,09, 97,20, 98,48, 103,16, 103,18, 104,76, 128,80, 131,95, 158,39, 159,66. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₄₀N₃O₇ [M + H]⁺: 578,2861; найдено: 578,2867.

трет-бутил-4-(цис-2,4,5-три(2,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-

карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (13).

Белое твердое вещество, выход 20%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,45. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1,41 (с, 9Н), 2,98-3,14 (м, 8Н), 3,49 (с, 3Н), 3,66 (с, 3Н), 3,70 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 5,74 (д, J = 10,1, 1Н), 6,08 (д, J = 1,8, 1Н), 6,30 (д, J = 7,3, 1Н), 6,45 (д, J = 2,1, 1Н), 6,58 (д, J = 2,1, J = 8,4, 1Н), 7,44-7,48 (м, 2Н), 7,57-7,62 (м, 1Н), 7,63-7,67 (м, 2Н), 7,72-7,77 (м, 1Н). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 28,24, 42,92, 45,40, 54,67, 55,07, 55,16, 55,45, 80,08, 97,20, 98,39, 103,15, 103,23, 104,79, 112,32, 118,76, 129,03, 132,05, 132,69, 154,26, 158,54, 159,73. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₇H₄₇N₄O₉ [M + H]⁺: 691,3338; найдено: 691,3335.

Пиперидин-1-ил(цис-2,4,5-три(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (14). Белое твердое вещество, выход 14%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,20. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 1,30 (ш. с, 4Н), 1,39-1,48 (м, 2Н), 3,20 (ш. с, 4Н), 3,51 (с, 3Н), 3,56 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 3,97 (с, 3Н), 5,60 (ш. с, 2Н), 6,23 (с, 1Н), 6,33 (д, J = 1,2, 1Н), 6,57-6,61 (м, 2Н), 6,64-6,67 (м, 2Н), 6,94 (д, J = 8,5, 1Н), 7,42 (дд, J = 8,5, J = 1,9, 1Н), 7,57 (с, 1Н). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 23,76, 25,25, 46,01, 55,45, 55,48, 55,58, 55,66, 55,89, 56,09, 70,60, 110,17, 110,31, 110,55, 110,70, 111,05, 111,24, 119,73, 120,23, 121,81, 129,23, 148,13, 148,23, 148,34, 148,42, 148,84, 152,08, 163,78. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₃H₄₀N₃O₇ 590,2861; найдено: 590,2862.

(4-Метилпиперидин-1-ил)(цис-2,4,5-три(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (15). Белое твердое вещество, выход 30%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,25. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 0,78 (д, J = 6,4, 3Н), 1,31-1,39 (м, 1Н), 1,39-1,49 (м, 2Н), 2,40-2,54 (м, 2Н), 3,49 (с, 3Н), 3,56 (с, 3Н), 3,74 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 3,78-3,90 (м, 4Н), 3,91 (с, 6Н), 5,38 (д, J = 9,1), 1Н), 5,49 (д, J = 9,1, 1Н), 6,19 (д, J = 1,5, 1Н), 6,33 (д, J = 1,5, 1Н), 6,54 (дд, J = 8,3, J = 1,7, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 6,58-6,60 (м, 2Н), 6,64 (д, J = 8,3, 1Н), 6,91 (д, J = 8,4, 1Н), 7,35 (дд, J = 8,3, J = 1,8, 1Н), 7,43 (д, J = 1,7, 1Н). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 21,50, 30,36, 33,36, 33,48, 45,16, 45,57, 55,43, 55,45, 55,58, 55,66, 55,86, 55,97, 70,54, 72,58, 110,21, 110,42, 110,47, 110,93, 111,09, 119,86, 119,95, 121,26, 122,69, 128,26, 129,94, 147,98, 148,24, 148,28, 148,79, 151,47, 155,92, 163,26. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₄H₄₂N₃O₇ [M+H]⁺: 604,3017; найдено: 604,3010.

4-{[Цис-2,4,5-три(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил]карбонил}морфолин (16). Белое твердое вещество, выход 33%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,15. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 3,24-3,29 (м, 4Н), 3,36-3,41 (м, 4Н), 3,51 (с, 3Н), 3,56 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 3,77 (с, 3Н), 3,94 (с, 6Н), 5,42 (д, J = 9,1, 1Н), 5,54 (д, J = 9,1, 1Н), 6,20 (д, J = 1,7, 1Н), 6,31 (д, J = 1,6, 1Н), 6,55 (дд, J = 8,3, J = 1,7, 1Н), 6,60-6,67 (м, 3Н), 6,93 (д, J = 8,4, 1Н), 7,35 (дд, J = 8,4, J = 1,9, 1Н), 7,49 (д, J = 1,9, 1Н). 13С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 45,47, 55,53, 55,65, 55,72, 55,92, 56,08, 66,15, 70,54, 110,30, 110,48, 110,53, 111,04, 111,16, 119,85, 119,91, 121,33, 127,94, 129,65, 148,16, 148,41, 148,43, 148,48, 148,97, 151,81, 163,19. ESI-HRMS(m/z): вычислено для C₃₂H₃₈N₃O₈ 592,2653; найдено: 592,2657.

Цис-N,N-диэтил-2,4,5-три(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксамид (17). Белое твердое вещество, выход 15%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,20. 1Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 0,92 (т, J = 7,1, 6Н), 3,08-3,18 (м, 2Н), 3,21-3,31 (м, 2Н), 3,50 (с, 3Н), 3,55 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 3,77 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 5,30 (д, J = 9,0, 1Н), 5,57 (д, J = 9,1, 1Н), 6,22 (д, J = 1,5, 1Н), 6,32 (с, 1Н), 6,56 (дд, J = 8,3, J = 1,7, 1Н), 6,57-6,59 (м, 2Н), 6,63-6,64 (м, 1Н), 6,7,91 (д, J = 8,5, 1Н), 7,38 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1Н), 7,52 (д, J = 1,9,

1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 12,70, 41,09, 55,47, 55,60, 55,66, 55,84, 55,99, 70,41, 110,12, 110,19, 110,46, 110,75, 111,08, 119,96, 120,02, 121,37, 128,00, 129,82, 148,04, 148,19, 148,31, 148,83, 151,68, 164,05. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₄₀N₃O₇ 578,2861; найдено: 578,2863.

⁵ Пирролидин-1-ил(цис-2,4,5-трис(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (18). Белое твердое вещество, выход 40%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,20. 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 1,68 (ш. с, 4H), 3,20 (ш. с, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,50 (д, J = 8,8, 1H), 5,57 (д, J = 8,9, 1H), 6,23 (д, J = 1,2, 1H), 6,29 (д, J = 1,1, 1H), 6,55-6,69 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,4, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 8,2, 1H), 7,41 (дд, J = 8,3, J = 1,8, 1H), 7,7 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 30,20, 34,10, 47,40, 55,51, 55,64, 55,73, 55,91, 56,13, 56,14, 69,80, 110,30, 110,52, 111,13, 111,21, 119,76, 119,95, 121,41, 125,38, 128,11, 135,66, 148,15, 148,26, 148,28, 148,41, 148,91, 151,38, 163,23. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₈N₃O₇ [M + H]⁺: 576,2704; найдено 576,2701.

¹⁰ 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 1,68 (ш. с, 4H), 3,20 (ш. с, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,50 (д, J = 8,8, 1H), 5,57 (д, J = 8,9, 1H), 6,23 (д, J = 1,2, 1H), 6,29 (д, J = 1,1, 1H), 6,55-6,69 (м, 4H), 6,92 (д, J = 8,4, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 8,2, 1H), 7,41 (дд, J = 8,3, J = 1,8, 1H), 7,7 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 30,20, 34,10, 47,40, 55,51, 55,64, 55,73, 55,91, 56,13, 56,14, 69,80, 110,30, 110,52, 111,13, 111,21, 119,76, 119,95, 121,41, 125,38, 128,11, 135,66, 148,15, 148,26, 148,28, 148,41, 148,91, 151,38, 163,23. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₈N₃O₇ [M + H]⁺: 576,2704; найдено 576,2701.

¹⁵ Азепан-1-ил(цис-2,4,5-трис(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (19). Белое твердое вещество, выход 35%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,25. 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 1,35-1,62 (м, 8H), 3,07-3,34 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,43 (д, J = 9,1, 1H), 5,55 (д, J = 9,1, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,34 (д, J = 1,4, 1H), 6,55-6,67 (м, 4H), 6,90 (д, J = 8,4, 1H), 7,39 (дд, J = 8,3, J = 1,9, 1H), 7,50 (д, J = 1,5, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 27,36, 27,92, 47,64, 55,48, 55,61, 55,70, 55,89, 56,05, 70,32, 110,12, 110,27, 110,48, 110,73, 110,98, 111,09, 120,02, 121,34, 129,86, 148,07, 148,16, 148,26, 148,35, 148,85, 151,71, 163,79. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₄H₄₂N₃O₇ [M + H]⁺: 604,3017; найдено 604,3023.

²⁰ (4-Метилпиперазин-1-ил)(цис-2,4,5-трис(3,4-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)метанон (20). Белое твердое вещество, выход 29%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,03. 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 2,10-2,16 (ш. с, 3H), 2,52-2,60 (м, 4H), 3,24-3,32 (м, 4H), 3,50 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 5,30 (д, J = 8,8, 1H), 5,50 (д, J = 8,8, 1H), 6,18 (д, J = 2,0, 1H), 6,34 (д, J = 1,8, 1H), 6,54 (дд, J = 8,4, J = 2,0, 1H), 6,58-6,62 (м, 2H), 6,64 (д, J = 8,2, 1H), 6,91 (д, J = 8,4, 1H), 7,34 (дд, J = 8,2, J = 2,0, 1H), 7,43 (д, J = 2,0, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 44,52, 45,53, 54,10, 55,55, 55,53, 55,64, 55,71, 55,88, 55,99, 70,51, 73,91, 110,27, 110,36, 110,38, 110,52, 110,86, 111,22, 119,60, 120,07, 120,96, 123,36, 128,62, 130,14, 148,02, 148,31, 148,35, 148,40, 148,91, 151,40, 156,70, 162,77.

³⁵ ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₃H₄₁N₄O₇ [M + H]⁺: 605,2970; найдено 605,2983.

⁴⁰ 4-{[Цис-2,4,5-трис(3,5-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-ил]карбонил}морфолин (21). Белое твердое вещество, выход 40%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,55. 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,27-3,33 (м, 4H), 3,37-3,44 (м, 4H), 3,56 (с, 6H), 3,59 (с, 6H), 3,83 (с, 6H), 5,42 (д, J = 9,4, 1H), 5,55 (д, J = 9,4, 1H), 6,04 (д, J = 2,2, 2H), 6,12 (д, J = 2,2, 2H), 6,18-6,22 (м, 2H), 6,61-6,63 (м, 1H), 6,97-6,99 (м, 2H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): 45,55, 55,10, 55,14, 55,53, 66,11, 70,59, 99,56, 99,86, 103,42, 105,27, 105,89, 106,17, 138,15, 139,39, 156,11, 160,18, 160,36, 160,75, 163,29. ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₈N₃O₈ [M + H]⁺: 592,2653; найдено 592,2665.

⁴⁵ Цис-N,N-диэтил-2,4,5-трис(3,5-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1-карбоксамид (22). Белое твердое вещество, выход 47%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,75. 1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 0,94 (т, J = 7,0, 6H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,26-3,37 (м, 2H), 3,56 (с, 6H), 3,58 (с, 6H), 3,84 (с, 6H), 5,44 (ш. с, 1H), 5,65 (д, J = 8,8, 1H), 6,09 (с, 2H), 6,13-6,15 (м,

2H), 6,17-6,20 (м, 2H), 6,61 (д, J = 2,0, 1H), 7,05 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 12,70, 14,13, 21,00, 41,22, 55,15, 55,57, 60,33, 70,61, 99,81, 100,04, 104,13, 105, 58, 105,84, 106,23, 139,21, 155,57, 160,20, 160,21, 160,70, 164,88. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7$ [M + H]⁺: 578,2861; найдено 578,2863.

(4-Метилпиперазин-1-ил)(цис-2,4,5-трис(3,5-диметоксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имида⁵зол-1-ил)метанон (23). Белое твердое вещество, выход 26%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,60. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2,16-2,28 (м, 7H), 3,31-3,42 (м, 4H), 3,56 (с, 6H), 3,58 (с, 6H), 3,82 (с, 6H), 5,33 (д, J = 9,1, 1H), 5,53 (д, J = 9,1, 1H), 6,04 (д, J = 2,3, 2H), 6,12 (д, J = 2,3, 2H), 6,17 (д, J = 2,3, 1H), 6,19 (д, J = 2,3, 1H), 6,59 (т, J = 2,3, 1H), 6,96 (д, J = 2,3, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 44,56, 45,53, 54,02, 55,14, 55,52, 70,58, 74,32, 99,53, 99,74, 103,16, 105,12, 105,91, 106,03, 132,64, 138,60, 139,70, 156,49, 160,15, 160,36, 160,73, 163,09. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7$ [M + H]⁺: 605,2970; найдено 605,2982.

Пиперидин-1-ил(цис-2,4,5-трис(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-имида¹⁰зол-1-ил)метанон (24). Белое твердое вещество, выход 37%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,82. 1Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 1,04-1,33 (м, 4H), 1,35-1,52 (м, 2H), 3,12-3,43 (м, 4H), 6,10 (д, J = 11,4, 1H), 6,31 (д, J = 11,2, 1H), 7,09 (д, J = 7,9, 2H), 7,22 (д, J = 7,8, 2H), 7,24-7,34 (м, 4H), 7,80 (д, J = 7,8, 2H), 7,94 (д, J = 8,0, 2H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): 13,05, 23,14, 24,94, 45,79, 69,29, 68,91, 127,99, 129,15, 129,48, 130,20, 131,12, 130,80, 132,55, 133,15, 133,44, 138,90, 149,74, 165,98. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ [M + H]⁺: 512,1058; найдено 512,1043.

Цис- N,N -диэтил-2,4,5-трис(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-имида¹⁵зол-1-карбоксамид (25). Белое твердое вещество, выход 56%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,90. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 0,84 (т, J = 7,0, 6H), 2,94-3,07 (м, 2H), 3,37-3,50 (м, 2H), 6,11 (д, J = 10,6, 1H), 6,27 (д, J = 10,6, 1H), 6,99 (дд, J = 8,4, J = 1,9, 1H), 7,06 (д, J = 8,4, 1H), 7,10 (дд, J = 8,4, J = 1,7, 1H), 7,19 (д, J = 1,7, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,48 (д, J = 1,7, 1H), 7,64 (д, J = 8,3, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 12,48, 41,14, 63,98, 69,81, 126,56, 126,66, 127,27, 128,68, 129,19, 129,89, 130,30, 130,71, 131,20, 132,68, 133,97, 134,32, 136,62, 162,01. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}$ [M + H]⁺: 601,9889; найдено 601,9878.

4-{[Цис-2,4,5-трис(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-имида²⁰зол-1-ил] карбонил} морфолин (26). Белое твердое вещество, выход 40%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,90. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 3,13-3,34 (м, 4H), 3,36-3,51 (м, 4H), 6,11 (д, J = 10,6, 1H), 6,31 (д, J = 10,6, 1H), 6,93-6,99 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,0, 1H), 7,19 (д, J = 1,8, 1H), 7,24 (д, J = 1,8, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,51 (д, J = 1,2, 1H), 7,74 (д, J = 8,0, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 45,78, 47,57, 63,85, 66,23, 66,64, 126,70, 127,49, 128,89, 129,46, 130,07, 130,44, 133,89, 134,35. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_6\text{N}_3\text{O}_2$ [M + H]⁺: 615,9681; найдено 615,9669.

трет-бутил-4-(цис-2,4,5-трис(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1Н-имида⁴⁰зол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (27). Белое твердое вещество, выход 70%. Rf EtOAc/Et₃N (99:1) 0,90. 1Н ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 1,43 (с, 9H), 3,08-3,28 (м, 8H), 6,10 (д, J = 10,6, 1H), 6,26 (д, J = 10,6, 1H), 6,93-6,96 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,18 (д, J = 1,8, 1H), 7,21 (д, J = 1,0, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,58-7,68 (м, 1H), 7,69 (д, J = 8,4, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): 30,89, 45,78, 47,57, 63,85, 66,23, 66,64, 80,06, 126,70, 126,83, 127,49, 128,89, 129,46, 130,07, 130,44, 133,89, 134,35. ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_3$ [M + H]⁺: 715,0365; найдено 715,0353.

Вестерн-блот анализ свидетельствует о том, что соединения 17 и 18 вызывают

повышение уровня белка p53 и накопление белков p21 и Puma, экспрессия генов которых на транскрипционном уровне регулируется p53 что свидетельствует о схожем механизме действия полученных соединений с их литературными аналогами. Так, например, соединения (17 и 18) способны повышать уровень белка p53 в более чем 7 раз в

5 клеточной линии кольоректального рака RKO по сравнению с контрольными клетками.

Сравнимые значения цитотоксичности с известным аналогом Nutlin-3a, [Zhuang C, Miao Z, Zhu L, et al. Discovery, synthesis, and biological evaluation of orally active pyrrolidone derivatives as novel inhibitors of p53-MDM2 protein-protein interaction, *J Med Chem.*, 2012], а также данные Вестерн-блот анализа по накоплению белков p53, p21 и Puma

10 свидетельствуют о потенциальной возможности их использования для лечения онкологических заболеваний, связанных с пролиферацией опухолевых клеток.

Определение антитрополиферативных свойств

Антитрополиферативные свойства заявляемых соединений были определены по МТТ-тесту [Mather J.P., Roberts P.E. *Introduction to cell and tissue culture. Theory and technique.*

15 New York: Plenum Press, 1998, 175-194]. Культуры клеток человека A549 (ATCC®CCL-185™) и НСТ116 выращивали в среде DMEM (НЛП ПанЭко), а клеток MCF7 (ATCC® HTB-22™) - в среде ЕМЕМ (НЛП ПанЭко). В ростовую среду добавляли 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone®, Thermo Scientific), 2 ммоль L-глутамина (НЛП ПанЭко), 1% гентамицина (ОАО Биохимик) в качестве антибиотика и

20 инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха. Клетки сеяли в 96-луночный планшет (CELLTREAT™ в количестве 1×10^4 клеток/200 мкл и культивировали при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. После 24 ч инкубации к культурам клеток добавляли растворы тестируемых соединений различных концентраций (от 100 до 0,0012 мкмоль/л) и далее клетки культивировали в тех же условиях в течение 72 ч. Для каждой

25 концентрации эксперименты были выполнены в трех повторностях. Все соединения растворяли в ДМСО (PANREAC QUIMICA S.L.U). Конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,1% и не была токсична для клеток. В контрольные лунки добавляли растворитель в количестве 0,1%. После инкубации в каждую лунку добавляли

30 20 мкл раствора 5мг МТТ [бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия] (SigmaAldrich) в 1 мл ДМСО и дополнительно инкубировали в течение 2 ч. Далее из планшетов удаляли среду и в каждую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного анализатора (Victor3, PerkinElmer) определяли оптическую плотность при 530 нм, за вычетом измеренного фонового поглощения при 620 нм. Значение концентрации,

35 вызывающее 50%-ное ингибирование роста популяции клеток (IC50), оценивали на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения OriginPro 9.0. Результаты определения концентраций заявляемых соединений, вызывающих 50%-ное ингибирование роста популяции клеток, приведены в таблице, представленной выше.

Вестерн-блот анализ

40 После культивирования клеток в необходимых условиях, указанных в описании эксперимента, клетки отделяли от поверхности чашек Петри с помощью 0,15% раствора трипсина или скребком и переносили в кондиционированную среду. Затем клетки центрифугировали (1000 rcf, 5 мин, +4°C), отделяли надосадочную жидкость и промывали холодным раствором PBS (ПанЭко). Процедуру центрифугирования повторяли и вновь удаляли надосадочную жидкость. Образовавшийся клеточный осадок ресуспенсировали в 20-100 µl RIPA-буфера и инкубировали на льду в течение 20 минут. После центрифугирования (13200 rcf, 15 мин, +4°C) часть супернатанта была взята для определения количества белка в лизатах с помощью набора Pierce BCA Protein Assay

Kit (Thermo Scientific). Другую часть супернатанта использовали для Вестерн-блот анализа. Объем клеточного лизата с содержанием белка 20-40 мкг смешивали с 4-5 мкл 5Х Лэммли буфера и водой (в количестве, необходимом для получения конечного объема пробы 20-25 мкл). Полученные пробы прогревали при 95°C в течение 5 мин.

- 5 Затем образцы разделяли в ПААГ геле (4% - концентрирующий, 12% - разделяющий, в качестве буфера для проведения гель-электрофореза использовали 1Х электродный буфер) и переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad) с помощью приборов Trans-Blot TurboTransfer System (Bio-Rad) или камер для переноса Mini Trans-Blot (Bio-Rad). В качестве буфера для переноса использовали соответствующий 1Х буфер.
- 10 Дальнейшие процедуры выполняли в условиях перемешивания на качающемся шейкере (ELMI S-4). Для определения загрузки геля при помощи реагента Ponceau S мембранны помещали в соответствующий раствор на 1 минуту, затем дважды отмывали в растворе TBS (по 5 минут). Мембранны блокировали в течение 40 минут в 5% растворе обезжиренного молока, разведенного в TBS. При покраске антителами на
- 15 фосфорилированные формы белков использовали 2,5% раствор BSA (Amresco) в TBS. Далее мембранны четырежды отмывали в растворе TBS и инкубировали с первичными антителами, разведенными в соответствующем буфере, на протяжении 18±6 часов при температуре +4°C. После трех серий промывок в TBST мембранны инкубировали со вторичными антителами, разведенными в 2,5% растворе обезжиренного
- 20 молока (или 1,25% растворе BSA) на протяжении 1 часа, затем трижды промывали в растворе TBST. Мембранны проявляли с помощью реагентов ECL (Promega) или SuperSignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Scientific) на приборе Molecular Imager ChemiDoc (Bio-Rad). В случае необходимости покраски другими антителами мембранны инкубировали в Restore Western Blot Stripping Buffer (Thermo Scientific) в
- 25 течение 5-15 минут, после чего отмывали трижды раствором TBS, повторно блокировали мембранны, отмывали ее и заливали первичными антителами. Денситометрический анализ проводили с использованием ChemiDoc MP.

Таким образом, за время, не превышающее 24 часа, были синтезированы новые производные цис-имидазолинов, обладающие цитотоксичностью в микромолярном

30 диапазоне.

Примеры получения лекарственного средства.

1. Для получения лекарственного средства в форме таблеток смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг соединения 9, спрессовывают в бруск. Полученный бруск измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетируют в подходящую форму таблетки весом 560 мг.

2. Для получения лекарственного средства в форме капсул тщательно смешивают соединение 9 с порошком лактозы в соотношении 2:1. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 250 мг в желатиновые капсулы подходящего размера.

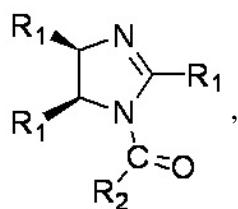
40 3. Получение лекарственного средства в форме инъекционных композиций для внутримышечного, внутрибрюшинного или подкожного введения.

Смешивают 500 мг соединения 9 с 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропиленгликоля и 100 мл водя для инъекций. Полученный раствор фильтруют, помещают по 1 мл в ампулы и запаивают.

45

(57) Формула изобретения

1. Производные цис-имидазолина общей формулы I:



I

где R_1 = 2-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 2,4-диметоксифенил, 3,5-диметоксифенил, 4-хлорфенил или 2,4-дихлорфенил. R_2 = алкиламины, такие как 10 пиперидин, морфолин, диэтиламин, пирролидин, пiperазин, азепан, которые могут замещены метилом или третбутил карбоксильной группой.

10 2. Способ получения соединения общей формулы I по п.1, характеризующийся тем, что проводят смешение исходного алcoxисибензальдегида и насыщенного аммиаком органического растворителя, не менее чем через 12 часов к реакционной смеси

15 добавляют основание и реакцию проводят до исчезновения интенсивной окраски, затем к реакционной смеси добавляют воду для остановки реакции, полученный продукт экстрагируют, органический слой сушат над гигроскопичной неорганической солью, растворитель удаляют в вакууме, проводят очистку промежуточного продукта, после очистки промежуточный продукт растворяют в хлорорганическом растворителе и 20 добавляют раствор трифосгена или фосгена или карбонилдиимида зола в метилене, полученный раствор перемешивают, затем растворитель удаляют на вакууме, остаток заново растворяют в хлорорганическом растворителе и добавляют в раствор амин, полученную смесь перемешивают от 20 минут до 1 ч, затем промывают, растворитель удаляют под вакуумом, полученное модифицированное вещество очищают.

25 3. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в качестве насыщенного аммиаком органического растворителя используют тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, хлороформ, взятого в массовом соотношении 1:10-1:100 по отношению к алcoxисибензальдегиду.

30 4. Способ по п.2, характеризующийся тем, что для экстракции используют этилацетат, хлороформ, хлористый метилен или 1,2-дихлорэтан.

5. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в качестве гигроскопичной неорганической соли используют безводный сульфат натрия или хлорид кальция.

6. Способ по п.2, характеризующийся тем, что полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетат:гексан в качестве 35 элюента.

7. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в качестве основания используют алкоголяты щелочных металлов или гидриды щелочных металлов, взятого в массовом соотношении алcoxисибензальдегид : основание 1:0,1-1:3.

8. Способ по п.2, характеризующийся тем, что алкоголяты щелочных металлов 40 используют третбутилат калия или третбутилат натрия, или этилат калия, или этилат натрия.

9. Способ по п.2, характеризующийся тем, что гидриды щелочных металлов используют гидрид натрия или гидрид калия.

10. Способ по п.2, характеризующийся тем, что раствор трифосгена или фосгена или 45 карбонилдиимида зола в метилене добавляют из расчета в соотношении промежуточный продукт:трифосген или фосген или карбонилдиимида зола 1:1 по молям.

11. Способ по п.2, характеризующийся тем, что раствор амина добавляют из расчета к промежуточному продукту 2:1 по массе.

12. Способ по п.2, характеризующийся тем, что в качестве хлорорганических растворителей используют хлористый метилен или хлороформ, или дихлорэтан, или тетрагидрофуран.

13. Способ по п.2, характеризующийся тем, что органического основания для 5 модификации используют триэтиламин, диметиламин, дизопропилэтиламин.

14. Способ по п.2, характеризующийся тем, что воду для остановки реакции добавляют в массовом соотношении реакционная смесь:вода 1:0,1-1:10.

15. Способ по п.2, характеризующийся тем, что промывание смеси проводят сначала 10 насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем насыщенным водным раствором соды, затем снова насыщенным водным раствором хлорида натрия.

16. Применение азотзамещенных производных цис-2,4,5-три(алкоксиарил) имидазолинов общей формулы I по п.1 для изготовления фармацевтической композиции, обладающий способностью по стабилизации уровня белка p53 для терапии онкологических заболеваний.

15 17. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью по стабилизации уровня белка p53 для терапии онкологических заболеваний, включающая (а) терапевтически эффективное количество соединения формулы I по п.1 и (б) фармацевтически приемлемые добавки.

20

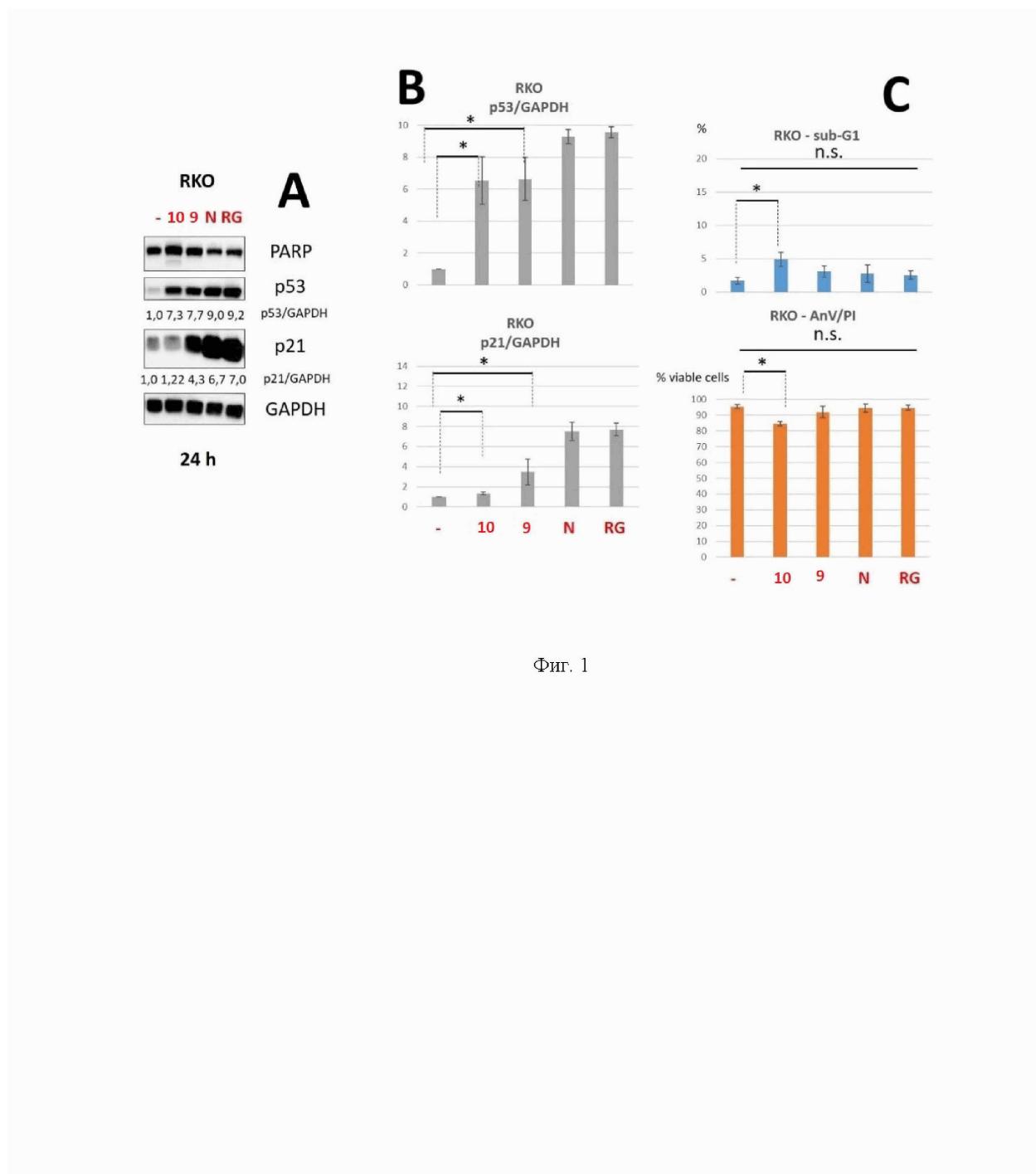
25

30

35

40

45



Фиг. 1