



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 582 T2** 2007.11.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 542 977 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 582.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE03/01328**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 791 528.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/020415**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 233/78** (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 41/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0202539 27.08.2002 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**HENRIKSSON, Krister, S-221 87 Lund, SE; MUNCK
AF ROSENSCHÖLD, Magnus, S-221 87 Lund, SE**

(54) Bezeichnung: **2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-YLACETAMIDE UND ANALOGA ALS INHIBITOREN VON METALLO-
PROTEINASE MMP12**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese enthalten, und ihre Verwendung in der Therapie.

[0002] Metalloproteinasen sind eine Überfamilie von Proteinasen (Enzymen), dessen Zahl in den letzten Jahren sich dramatisch erhöht hat. Basierend auf strukturellen und funktionellen Betrachtungen sind diese Enzyme in Familien und Unterfamilien klassifiziert worden, wie es in N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6 beschrieben ist. Beispiele für Metalloproteinasen schließen die Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), wie die Collagenasen (MMP1, MMP8, MMP13), die Gelatinasen (MMP2, MMP9), die Stromelysine (MMP3, MMP10, MMP11), Matrilysin (MNIP7), Metalloelastase (MMP12), Enamelysin (MMP19), die MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); das Reprolysin oder Adamalysin oder die MDC-Familie, welche die Sekretasen und Sheddasen wie TNF-umwandelnde Enzyme (RDAM10 und TACE); die Astacin-Familie, welche Enzyme wie Prokollagen-prozessierende Proteinase (PCP); und andere Metalloproteinasen wie Aggrecanase, die Endothelin umwandelnde Enzymfamilie und die Angiotensin umwandelnde Enzymfamilie ein.

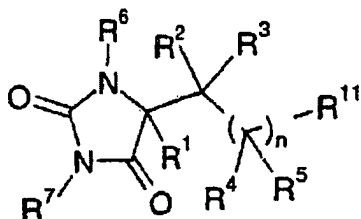
[0003] Metalloproteinasen sind angemessenermaßen wichtig bei einer Plethora von physiologischen Erkrankungsvorgängen, welche eine Geweberemodellierung wie eine embryonale Entwicklung, Knochenbildung und eine Uterusremodellierung während der Menstruation involvieren. Dies basiert auf dem Vermögen von Metalloproteinasen, einen breiten Bereich von Matrixsubstraten wie Collagen, Proteoglycan und Fibronectin zu spalten. Metalloproteinasen sind ebenfalls angemessenermaßen wichtig bei der Prozessierung oder Sekretion von biologisch wichtigen Zellmediatoren, wie Tumornekrosefaktor (TNF); und der post-translationalen Proteolyseprozessierung, oder Häutung (shedding), von biologisch wichtigen Membranproteinen, wie dem IgE-Rezeptor mit niedriger Affinität CD23 (für eine vollständigere Liste siehe N.M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321: 265-279).

[0004] Metalloproteinasen sind mit vielen Erkrankungen und Zuständen assoziiert worden. Die Inhibition der Aktivität von einer oder mehreren Metalloproteinasen kann bei diesen Erkrankungen oder Zuständen gut von Vorteil sein, zum Beispiel: verschiedenen entzündlichen und allergischen Erkrankungen, wie der Entzündung der Gelenke (insbesondere rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Gicht), der Entzündung des gastrointestinalen Trakts (insbesondere entzündliche Darmerkrankung, ulcerative Kolitis und Gastritis), Entzündung der Haut (insbesondere Psoriasis, Ekzema, Dermatitis); bei Tumormetastasen oder -invasion; bei der Erkrankung, die mit einem unkontrollierten Abbau der extrazellulären Matrix assoziiert ist, wie Osteoarthritis; bei der Knochen-resorptiven Erkrankung (wie Osteoporose und Pagets-Erkrankung); bei Erkrankungen, die mit einer aberranten Angiogenese assoziiert sind; bei einer erhöhten Collagen-Remodellierung, die mit Diabetes assoziiert ist, periodontaler Erkrankung (wie Gingivitis), cornealer Ulceration, Ulceration der Haut, post-operativen Bedingungen (wie Colon-Anastomose) und Hautwundheilung; Demyelinisierungserkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (wie multiple Sklerose); Alzheimer-Erkrankung; extrazelluläre Matrix-Remodellierung, die bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Restenose und Atherosklerose beobachtet werden; Asthma; Rhinitis; und chronischer obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD).

[0005] MMP12, ebenfalls bekannt als Makrophagenelastase oder Metalloelastase, wurde zu Beginn in der Maus durch Shapiro et al. [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664] und im Menschen durch die gleiche Gruppe im Jahre 1995 kloniert. MMP12 wird bevorzugterweise in aktivierten Makrophagen exprimiert, und es wurde gezeigt, dass es von alveolaren Makrophagen von Rauchern sekretiert wird [Shapiro et al., 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824], sowie in Schaumzellen bei atherosklerotischen Läsionen [Matsumoto et al., 1998, Am J Pathol 153: 109]. Ein Maus-Modell von COPD basiert auf der Herausforderung von Mäusen mit Zigarettenrauch während sechs Monaten, zwei Zigaretten am Tag, sechs Tage in der Woche. Mäuse vom Wildtyp entwickelten Lungenemphysema nach dieser Behandlung. Wenn MMP12-Knock-out-Mäuse in diesem Modell getestet wurden, entwickelten sie keine signifikanten Emphysema, was stark zeigt, dass MMP12 ein Schlüsselenzym in der COPD-Pathogenese ist. Die Rolle von MMPs wie MMP12 in COPD (Emphysema und Bronchitis) wird in Anderson und Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38 diskutiert. Es wurde erst kürzlich herausgefunden, dass das Rauchen die Makrophageninfiltration und die von Makrophagen stammende MMP-12-Expression in den humanen Carotid-Arterien-Plaques Kangavari erhöht [Matetzky S., Fishbein MC et al., Circulation 102: (18), 36-39 Suppl. S., 31. Okt. 2000] erhöht.

[0006] Eine Vielzahl von Metalloproteinasen-Inhibitoren sind bekannt (siehe zum Beispiel die Übersichtsartikel bezüglich MMP-Inhibitoren von Beckett R.P. und Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3): 259-282, und von Whittaker M. et al., 1999, Chemical Reviews 99(9): 2735-2776).

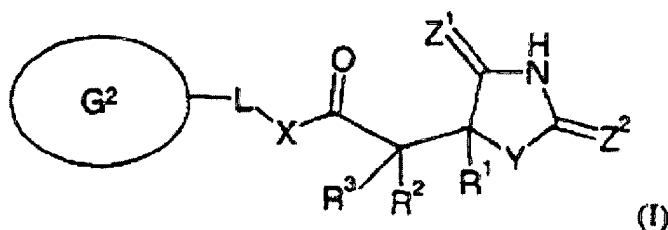
[0007] Die veröffentlichte internationale Patentanmeldung Nr. WO 02/096426 (Bristol-Myers Squibb Company) beschreibt Hydantoinderivate der Formel



worin die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^{11} breit gefasst definiert sind. Man sagt, dass die Derivate im Allgemeinen als Inhibitoren von Metalloproteinasen, insbesondere TACE, MMPs und/oder Aggrecanase, wirken, obgleich keine Daten, welche die biologische Aktivität belegen, in der Anmeldung eingeschlossen sind.

[0008] Wir haben nun herausgefunden, dass eine neue Klasse von Verbindungen, welche potente und selektive MMP12-Inhibitoren sind und wünschenswerte Aktivitätsprofile besitzen, insbesondere sind sie hochselektive Inhibitoren für MMP12 im Vergleich zum Beispiel zu MMP14, MMP19 und TACE.

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon bereit gestellt



worin

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe NR^4 bedeutet;

Y NH bedeutet;

Z^1 und Z^2 jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten;

[0010] Jedwedes R^1 steht für Wasserstoff oder eine Gruppe, ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und einem gesättigten oder ungesättigten 3- bis 10-gliedrigem Ringsystem, welches mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfasst, wobei jede Gruppe wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyloxy, $-S(O)_mC_1$ - C_6 -Alkyl, worin m 0, 1 oder 2 ist, C_1 - C_6 -Alkylsulphonylamino, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonylamino, Benzyloxy und einem gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring, welcher mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei der Ring seinerseits wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der aus Halogen, Hydroxyl, Oxo (=O), Carboxyl, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl und C_1 - C_6 -Hydroxylalkyl gewählt ist,

R^2 bedeutet Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl und

R^3 bedeutet Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, oder

R^1 und R^2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher wahlweise ein Ringheteroatom umfasst, das aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt ist, und R^3 wie oben definiert ist,

oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher wahlweise ein Ringheteroatom umfasst, das aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt ist, und R^1 wie oben definiert ist,

R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet;

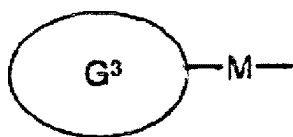
R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy gewählt wird;

L $-CH_2C(O)-$ oder $-C(O)CH_2-$ bedeutet, oder

L eine C_2 - C_6 -Alkylen- oder C_2 - C_6 -Alkylengruppe bedeutet, wahlweise durch mindestens einen Rest unterbrochen oder terminiert, gewählt aus O, NH, S, SO, SO_2 und C(O), oder L eine C_3 - C_6 -Cycloalkylen-, Methyl- C_3 - C_6 -Cycloalkylen- oder C_3 - C_6 -Cycloalkylmethylengruppe bedeutet, wobei jede der angeführten Gruppen ggf. mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, gewählt aus Hydroxyl, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy und C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, oder L eine C_3 - C_4 -Alkantriylkette bedeutet, wobei

die Enden davon an benachbarten Ringkohlenstoffatomen in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G^2 unter Bildung eines Ringes gebunden sind;

G^2 ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem bedeutet, welches mindestens ein Ringheteroatom umfasst, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, gewählt aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, C_1 - C_6 -Alkyl (wahlweise substituiert durch eines oder mehrere von Cyano, Halogen, Hydroxyl und Methoxy), C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy (wahlweise substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome), $-S(O)_n C_1$ - C_6 -Alkyl, worin n 0, 1 oder 2 ist, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyloxy, $-NR^9R^{10}$ und eine Gruppe der Formel



R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy gewählt ist;

M für eine Bindung oder $-O-$, $-5-$, $-C=C-$, $-CH_2O-$ oder $-OCH_2-$ steht;

G^3 ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem bedeutet, welches mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise durch mindestens einen Substituenten substituiert ist, der gewählt wird aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, C_1 - C_6 -Alkyl (wahlweise substituiert durch eines oder mehrere von Cyano, Halogen, Hydroxyl und Methoxy), C_2 - C_6 -Alkenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy (wahlweise substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome), $-S(O)_t C_1$ - C_6 -Alkyl worin t 0, 1 oder 2 ist, C_1 - C_6 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyloxy und $-NR^{11}R^{12}$; und

R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und C_1 - C_6 -Alkoxy gewählt wird.

[0011] Im Kontext der vorliegenden Beschreibung kann, wenn nicht anders angegeben, eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Substituentengruppe oder ein Alkylrest in einer Substituentengruppe linear oder verzweigt sein. Eine Halogenalkyl- oder Halogenalkoxy-Substituentengruppe umfasst mindestens ein Halogenatom, z. B. ein, zwei, drei oder vier Halogenatome. Ein Hydroxyalkylsubstituent kann ein oder mehrere Hydroxylgruppen enthalten, enthält jedoch vorzugsweise eine oder zwei Hydroxylgruppen. Wenn R^1 und R^2 , oder R^2 und R^3 , einen Ring bilden, versteht es sich, dass der Ring nur bis zu einem Ring Heteroatom beinhaltet. In der Definition für von R^1 sollte angemerkt werden, dass jedes des gesättigten oder ungesättigten 3- bis 10-gliedrigen Ringsystems und des gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Rings alicyclische oder aromatische Eigenschaften haben kann. Dieselbe Bemerkung bezieht sich auch auf das gesättigte oder ungesättigte 5- bis 10-gliedrige Ringsystem in der Definition von G^2 . Ein ungesättigtes Ringsystem ist teilweise oder vollständig ungesättigt. Die gleiche Bemerkung bezieht sich auch auf das teilweise oder vollständig ungesättigte. Wenn L für eine C_2 - C_6 -Alkyl- oder C_2 - C_6 -Alkynylengruppe, die wahlweise durch mehr als einen Rest (z. B. zwei Reste), gewählt aus O, NH, S, SO, SO_2 und C(O), unterbrochen oder terminiert ist, steht, kann es in einigen Fällen für die zwei Reste möglich sein, dass sie benachbart zueinander sind, jedoch müssen die Reste ansonsten durch ein oder mehrere Kohlenstoffatome getrennt sein. Während es zum Beispiel für C(O) oder SO_2 und NH akzeptabel ist, dass sie benachbart zueinander sind, sind Kombinationen, wie NH-NH, NH-O, O-O, O-SO, O- SO_2 , SO-SO, SO_2 - SO_2 und so weiter, unerwünscht. Der Durchschnittsfachmann im Fachbereich wird wissen, welche Reste nebeneinander angeordnet werden können. In einer Ausführungsform der Erfindung steht X für ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe NR^4 , worin R^4 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -, vorzugsweise für C_1 - C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl) steht.

[0012] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung bedeutet X NH oder N-Methyl. In einer weiteren Ausführungsform steht X für NH.

[0013] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung steht R^1 für Wasserstoff oder eine Gruppe, die aus C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl) gewählt wird, und ein gesättigtes oder ungesättigtes 3- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches mindestens ein Ringheteroatom beinhalten kann (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig), gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei jede Gruppe wahlweise mit mindestens einem Substituenten (z. B. einem, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig) substituiert sein kann, gewählt aus Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy), C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Al-

kylcarbonyloxy (z. B. Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, n-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy oder n-Hexylcarbonyloxy)), $-S(O)_m C_1-C_6$, vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl, worin m 0, 1 oder 2 ist (z. B. Methylthio, Ethylthio, Methylsulphinyl, Ethylsulphinyl, Methylsulphonyl oder Ethylsulphonyl), C_1-C_6 , vorzugsweise C_1-C_4 -Alkylsulphonylamino (z. B. Methylsulphonylamino, Ethylsulphonylamino, n-Propylsulphonylamino, Isopropylsulphonylamino, n-Butylsulphonylamino-, n-Pentylsulphonylamino oder n-Hexylsulphonylamino), C_1-C_6 , vorzugsweise C_1-C_4 -Alkoxy-carbonylamino (z. B. Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino oder n-Butoxycarbonylamino), Benzyloxy und einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring, welcher mindestens ein Ring Heteroatom (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig) beinhalten kann, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei der Ring seinerseits gegebenenfalls mit mindestens einem Substituenten (z. B. ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig) substituiert sein kann, gewählt aus Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), Hydroxyl, Oxo, Carboxyl, Cyano, C_1-C_6 , vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), C_1-C_6 , vorzugsweise C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl (z. B. Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl) und C_1-C_6 , vorzugsweise C_1-C_4 -Hydroxyalkyl (z. B. $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ oder $-CH(OH)CH_3$); R^2 steht für Wasserstoff oder C_1-C_6 , vorzugsweise für C_1-C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl); und R^3 steht für Wasserstoff oder C_1-C_6 , vorzugsweise für C_1-C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl).

[0014] Beispiele für gesättigte oder ungesättigte 3- bis 10-gliedrige Ringsysteme, welche verwendet werden können, welche monocyclisch oder polycyclisch (z. B. bicyclisch) sein können, in welchen die zwei oder mehrere Ringe miteinander verschmolzen sind, schließen einen oder mehrere (in beliebiger Kombination) von Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolidinyl, Indanyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl ein. Bevorzugte Ringsysteme schließen Phenyl, Pyridinyl und Tetrahydropyranyl ein.

[0015] Beispiele für gesättigte oder ungesättigte 5-bis 6-gliedrige Ringsubstituenten in R^1 schließen Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Thiomorpholinyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Thiazolidinyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyrimidinyl, Thiadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl ein. Bevorzugte Ringe schließen Morpholinyl, Pyrimidinyl, Phenyl, Imidazolyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl und Triazolyl ein.

[0016] Besondere Werte für R^1 schließen die folgenden ein:



[0017] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung steht R¹ für Wasserstoff oder eine Gruppe, die aus C₁-C₄-Alkyl und einem gesättigten oder ungesättigten 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem gewählt wird, welches mindestens ein Ringheteroatom (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig), gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfasst, wobei jede Gruppe gegebenenfalls durch mindestens einen Substituenten substituiert ist (z. B. ein, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig), gewählt aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, -S(O)_mC₁-C₄-Alkyl, worin m 0, 1 oder 2 ist, C₁-C₄-Alkylsulfonylamino, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylamino, Benzyloxy und einem gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring, welcher mindestens ein Ringheteroatom umfasst (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig), gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und

Schwefel, wobei der Ring seinerseits wahlweise durch mindestens einen Substituenten substituiert ist (z. B. ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig), gewählt aus Halogen, Hydroxyl, Oxo, Carboxyl, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl und C₁-C₄-Hydroxyalkyl;
 R² für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht; und
 R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht.

[0018] In einer noch weiteren Ausführungsform steht R¹ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl; R² steht für Wasserstoff, und R³ bedeutet Wasserstoff.

[0019] Alternativ können R¹ und R² zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher gegebenenfalls ein Ringheteroatom umfasst, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydrothiophenyl), und R³ ist wie vorausgehend definiert.

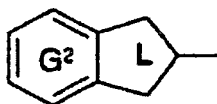
[0020] Als eine weitere Alternative können R² und R³ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher gegebenenfalls ein Ringheteroatom umfasst, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Tetrahydrofuranyl oder Tetrahydrothiophenyl), und R¹ ist wie vorausgehend definiert.

[0021] R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ bedeuten jeweils unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen Substituenten (z. B. einen, zwei oder drei Substituenten unabhängig), gewählt aus Hydroxyl, Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod) und C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy).

[0022] In einer Ausführungsform der Erfindung stehen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für Wasserstoff oder ein C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl. In einer anderen Ausführungsform stehen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig für Wasserstoff.

[0023] L steht für -CH₂C(O)- oder -C(O)CH₂-, oder L steht für ein C₂-C₆-, vorzugsweise C₂-C₄-Alkylen oder eine C₂-C₆-, vorzugsweise C₂-C₄-Alkylengruppe, gegebenenfalls unterbrochen oder terminiert durch mindestens einen Rest (z. B. einen oder zwei Reste unabhängig), gewählt aus O, NH, S, SO, SO₂ und C(O) (zum Beispiel -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -≡C-CH₂-, -O-(CH₂)₃-NH-, -NH-(CH₂)₃-O-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-C(O)-, -C(O)-, (CH₂)₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂- oder -CH₂-O-(CH₂)₂), oder L steht für eine C₃-C₆-Cycloalkylen- (Cyclopropylen, Cyclobutylen, Cyclopentylen oder Cyclohexylen), Methyl-C₃-C₆-cycloalkylen- (z. B. Methylcyclopropylen) oder C₃-C₆-Cycloalkylmethylen- (z. B. Cyclopropylmethylen) Gruppe, wobei jede der angeführten Gruppen gegebenenfalls mit mindestens einem Substituenten substituiert ist (z. B. ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig), gewählt aus Hydroxyl, Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), C₁-C₄-, vorzugsweise C₁-C₂-Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder t-Butyl), C₁-C₄-, vorzugsweise C₁-C₂-Halogenalkyl (z. B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl), C₁-C₄-, vorzugsweise C₁-C₂-Alkoxy (z. B. Methoxy oder Ethoxy) und C₁-C₄-, vorzugsweise C₁-C₂-Halogenalkoxy (z. B. Trifluormethoxy) (wie -CH₂OCH(R)CH₂NH- oder -NHCH₂CH(R)OCH₂-, worin R für Methyl, Hydroxyl oder Methoxy, -CH(CH₃)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH₂CH(OH)-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂CH(OCH₃)- oder -CH(OCH₃)CH₂-) steht, oder

L steht für eine C₃-C₄-Alkantriylkette, wobei die Enden davon an den benachbarten Ringkohlenstoffatomen in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G² gebunden sind, um einen Ring zu bilden zum Beispiel wenn G² für eine nicht substituierte Phenylgruppe steht und L eine C₃-Alkantriylkette bedeutet, bilden G² und L zusammen eine 2,3-Dihydroinden-2-yl-Gruppe der Struktur:

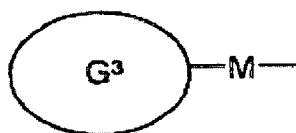


[0024] In einer Ausführungsform der Erfindung, von links nach rechts in der Formel (I) zu lesend, bedeutet L -C(O)CH₂-, oder

bedeutet L C₂-C₄-Alkylen, gegebenenfalls unterbrochen oder terminiert durch ein Sauerstoffatom, Cyclopropylen oder Cyclopropylmethylen, wobei jedes davon gegebenenfalls durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, unabhängig gewählt aus Hydroxyl, Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy und Trifluormethoxy, oder bedeutet L eine C₃-C₄-Alkantriylkette, wobei die Enden davon an benachbarten Ringkohlenstoffatomen in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G² gebunden sind, wodurch ein Ring gebildet wird.

[0025] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung steht L für (von links nach rechts in der Formel (I) zu lesen) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2$, Cyclopropylen, Cyclopropylmethylen, oder L steht für eine C_3 -Alkantriyalkette, wobei die Enden davon an benachbarte Ringkohlenstoffatome in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G^2 gebunden sind, wodurch ein Ring gebildet wird.

[0026] G^2 steht für ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches mindestens ein Ringheteroatom (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig) umfassen kann, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem gegebenenfalls mit mindestens einem Substituenten substituiert ist (z. B. ein, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig), gewählt aus Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), Hydroxyl, Cyano, Nitro, C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl (gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere, z. B. einen oder zwei oder drei, Substituenten unabhängig, gewählt aus Cyano, Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Hydroxyl und Methoxy), C_2 - C_6 -, vorzugsweise C_2 - C_4 -Alkenyl (z. B. Ethenyl, Prop-1-enyl, Prop-2-enyl, But-1-enyl, Pent-1-enyl, Hex-1-enyl oder 2-Methyl-pent-2-enyl), C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei Halogenatome, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod), $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_1$ - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, worin n 0, 1 oder 2 ist (z. B. Methylthio, Ethylthio, Methylsulphinyl, Ethylsulphinyl, Methylsulphonyl oder Ethylsulphonyl), C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino (z. B. Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, n-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino oder n-Hexylcarbonylamino), C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkylcarbonyloxy (z. B. Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, n-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy oder n-Hexylcarbonyloxy), Phenyl, Benzyloxy, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ und eine Gruppe der Formel

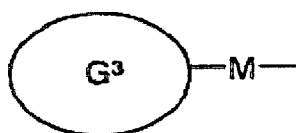


(II):

[0027] Beispiel für gesättigte oder ungesättigte 5- bis 10-gliedrige Ringsysteme, welche in G^2 verwendet werden können, welche monocyclisch oder polycyclisch (z. B. bicyclisch) sein können, worin die zwei oder mehreren Ringe verschmolzen sind, schließen eines oder mehrere (in beliebiger Kombination) von Cyclopentyl, Cyclohexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolidinyl, Indanyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl ein. Bevorzugte Ringsysteme schließen Phenyl, Indolyl, Thienyl und Piperidinyl ein.

[0028] R^9 und R^{10} sind jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), gegebenenfalls substituiert mit mindestens einem Substituenten (z. B. einen, zwei oder drei Substituenten unabhängig), gewählt aus Hydroxyl, Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod) und C_1 - C_6 -, vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy).

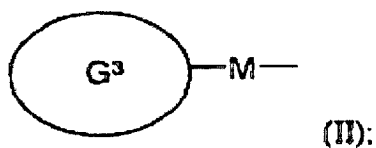
[0029] In einer Ausführungsform der Erfindung steht G^2 für ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 9-gliedriges Ringsystem, welches ein Ringheteroatom umfassen kann, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, welche unabhängig gewählt sind aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, C_1 - C_4 -Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere, z. B. einen, zwei oder drei, Substituenten, unabhängig gewählt aus Cyano, Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Hydroxyl und Methoxy), C_2 - C_4 -Alkenyl, C_1 - C_4 -Alkoxy (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Halogenatome, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod), $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl, worin n 0, 1 oder 2 ist, C_1 - C_4 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyloxy, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ und einer Gruppe der Formel



(II):

[0030] In einer anderen Ausführungsform steht G^2 für ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 9-gliedriges

Ringsystem, welches ein Ringheteroatom umfassen kann, gewählt aus Stickstoff und Schwefel (z. B. Phenyl, Indolyl, Thienyl oder Piperidinyl), wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch ein oder zwei Substituenten substituiert ist, welche unabhängig aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und einer Gruppe der Formel



gewählt ist.

[0031] In einer Ausführungsform der Erfindung steht M für eine Bindung -O- oder -C≡C-. In einer weiteren Ausführungsform steht M für eine Bindung.

[0032] G³ steht für ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches mindestens ein Ringheteroatom (z. B. ein, zwei, drei oder vier Ringheteroatome unabhängig) umfassen kann, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem gegebenenfalls durch mindestens einen Substituenten substituiert ist (z. B. ein, zwei, drei oder vier Substituenten unabhängig), gewählt aus Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod), Hydroxyl, Cyano, Nitro, C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Substituenten, die unabhängig gewählt sind aus Cyano, Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Hydroxyl und Methoxy), C₂-C₆-, vorzugsweise C₂-C₄-Alkenyl (z. B. Ethenyl, Prop-1-enyl, Prop-2-enyl, But-1-enyl, Pent-1-enyl, Hex-1-enyl oder 2-Methyl-pent-2-enyl), C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Halogenatome, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod), -S(O)_tC₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, worin t 0, 1 oder 2 ist (z. B. Methylthio, Ethylthio, Methylsulphinyl, Ethylsulphinyl, Methylsulphonyl oder Ethylsulphonyl), C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkylcarbonylamino (z. B. Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, n-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino oder n-Hexylcarbonylamino), C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy (z. B. Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, n-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, n-Butylcarbonyloxy, n-Pentylcarbonyloxy oder n-Hexylcarbonyloxy), Phenyl, Benzyloxy und -NR¹¹R¹².

[0033] Beispiele für ungesättigte 5- bis 10-gliedrige Ringsysteme, welche in G³ verwendet werden können, welche monocyclisch oder polycyclisch (z. B. bicyclisch) sein können, worin die zwei oder mehreren Ringe verschmolzen sind, schließen eines oder mehrere (in beliebiger Kombination) von Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolidinyl, Indanyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl ein. Bevorzugte Ringsysteme schließen Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl und 2,3-Dihydrobenzofuranyl ein.

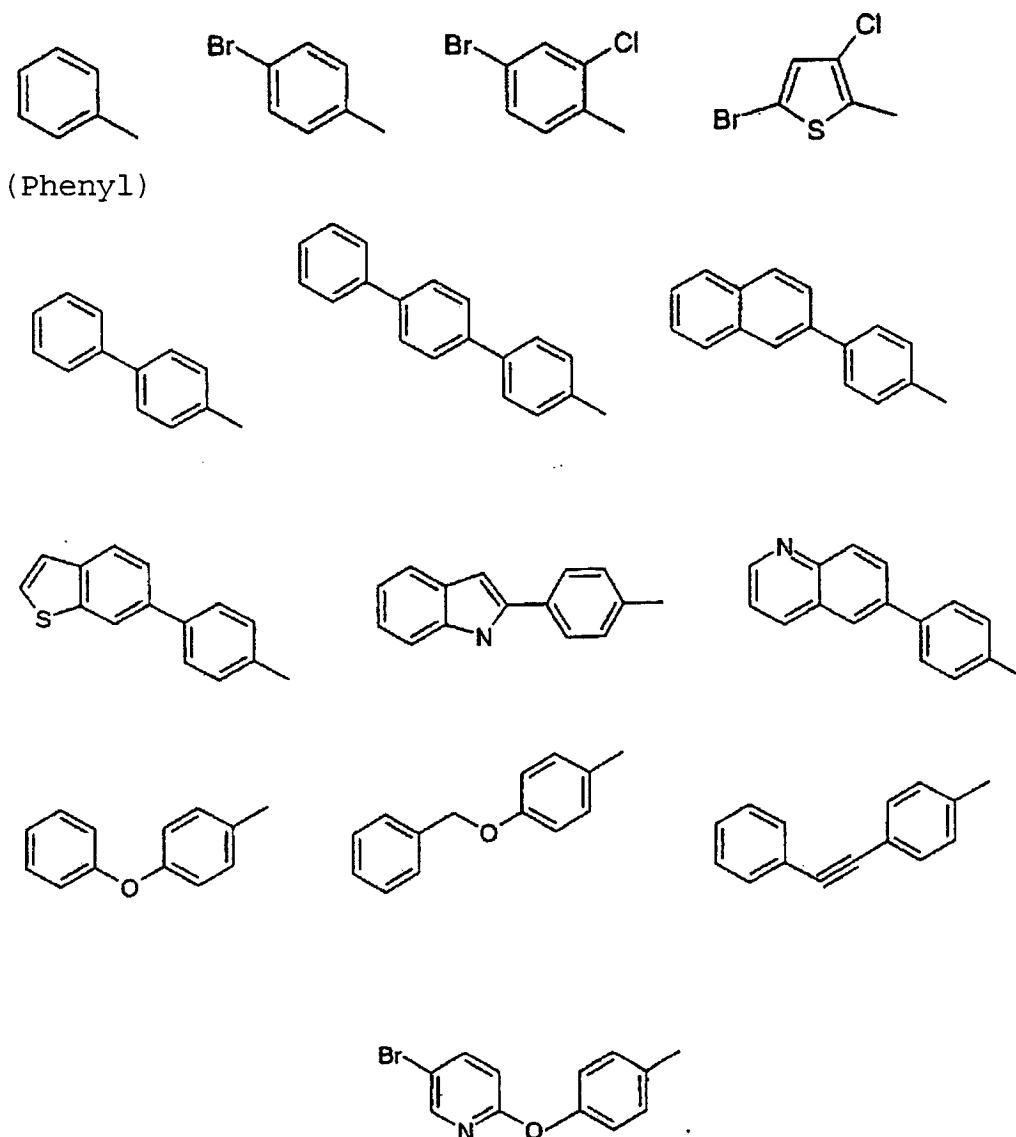
[0034] R¹¹ und R¹² stehen jeweils unabhängig für Wasserstoff oder C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl (z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl), gegebenenfalls substituiert durch mindestens einen Substituenten (z. B. ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig), gewählt aus Hydroxyl, Halogen (z. B. Chlor, Fluor, Brom oder Iod) und C₁-C₆-, vorzugsweise C₁-C₄-Alkoxy (z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder n-Butoxy).

[0035] In einer Ausführungsform steht G³ für ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches mindestens ein oder zwei Ringheteroatome umfassen kann, unabhängig gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z. B. Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl und 2,3-Dihydrobenzofuranyl), wobei das Ringsystem gegebenenfalls mit ein oder zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig gewählt sind aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, C₁-C₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Substituenten, die unabhängig gewählt sind aus Cyano, Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Hydroxyl und Methoxy), C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Alkoxy (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Halogenatome, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod), -S(O)_tC₁-C₄-Alkyl, worin t 0, 1 oder 2 ist, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Benzyloxy und -NR¹¹R¹² ist. In einer anderen Ausführungsform steht G³ für ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches ein oder zwei Ringheteroatome umfassen kann, die unabhängig gewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z. B. Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl und 2,3-Dihydrobenzofuranyl), wobei das Ring-

system gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig gewählt sind aus Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₄-Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Substituenten, die unabhängig gewählt sind aus Cyano und Halogen), C₁-C₄-Alkoxy (die gegebenenfalls substituiert sind durch ein oder mehrere, z. B. ein, zwei oder drei, Halogenatome), C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylcarbonylamino, Phenyl und Benzyloxy.

[0036] In einer noch weiteren Ausführungsform steht G³ für ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches ein oder zwei Ringheteroatome umfassen kann, die unabhängig gewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel (z. B. Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridinyl, Pyrrolyl, Furanyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl und 2,3-Dihydrobenzofuranyl), wobei das Ringsystem gegebenenfalls substituiert ist durch ein oder zwei Substituenten, die unabhängig gewählt sind aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Methyl, Cyanomethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Methylcarbonyl (Acetyl), Methcarbonylamino (Acetylamino), Phenyl und Benzyloxy.

[0037] Besondere Werte für G² schließen die folgenden ein:



[0038] In einer Ausführungsform der Erfindung:

bedeutet X -NH- oder -N(CH₃)-;

bedeutet Y NH;

stehen Z¹ und Z² beide für ein Sauerstoffatom;

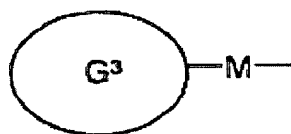
bedeutet R¹ Wasserstoff oder Methyl;

bedeutet R² Wasserstoff;

bedeutet R³ Wasserstoff;

bedeutet L -C(O)CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂, Cyclopropylen, Cyclopropylmethylen oder

bedeutet L eine C₃-Alkantriyolkette, wobei die Enden davon an benachbarte Ringkohlenstoffatome in den 5- bis 9-gliedrigem Ringsystem von G² unter Bildung eines Ringes gebunden sind;
steht G² für ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 9-gliedriges Ringsystem, welches ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, welche unabhängig aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und eine Gruppe der Formel



gewählt werden;

bedeutet M eine Bindung, -O- oder -C=C-; und

bedeutet G³ ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem, welches ein oder zwei Ringheteroatome umfassen kann, die unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt sind, wobei das Ringsystem wahlweise durch einen oder durch zwei Substituenten substituiert ist, die aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Methyl, Cyanomethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Methylcarbonyl, Methylcarbonylamino, Phenyl und Benzyloxy gewählt werden.

[0039] Beispiele von Verbindungen der Erfindung schließen folgende ein:

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-acetamid,
N-[2-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-phenyl-cyclopropyl)-acetamid,
N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-(2-Biphenyl-4-yl-ethyl)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenoxyphenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-acetamid,
N-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(2, 4-Dichlorphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(4'-Benzyloxy-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
N-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-nitro-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
N-[2-(3'-Acetylamino-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-naphthalin-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
N-[2-(3',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
N-[2-(4-Benzofuran-2-yl-phenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-[1,1',4',1'']terphenyl-4-ylethyl)-acetamid,
N-[2-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(4-Benzo [b] thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(4'-Cyanomethyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamid,
N-[2-(4-tert-Butylphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
N-[2-(4-Chlorphenyl)-1-methylethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,
N-[(1-(4-Chlorphenyl) cyclopropyl) methyl]-2-(2, 5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,
N-2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,
N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-(4-methyl-2, 5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,
N-[2-(4-Chlorphenyl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,
N-[2-(4'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid,

N-[2-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)propyl]acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-[4'-(Acetylamino) biphenyl-4-yl]cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-methyl-N-(2-phenylethyl)-acetamid,
 N-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-acetamid,
 N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 N-{2-[3'-(Acetylamino)biphenyl-4-yl]propyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Acetylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N{2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(methylthio)biphenyl-4-yl]propyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]propyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 N-{2-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]propyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]propyl}-acetamid,
 N-[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[5-(3-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-{5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acedamid,
 N-{2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(methylthio)biphenyl-4-yl]propyl}-acetamid,
 N-{2-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-{2-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-acetamid,
 N-[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid,
 N-[5-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-(5-(3-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-{5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,

N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-{5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-acetamid,
 N-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-{5-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-acetamid,
 N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]phenyl]ethyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-[4-(trifluormethoxy)phenoxy]phenyl]ethyl}-acetamid,
 N-{2-[4-(4-Chlorphenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-{2-[4-(4-Acetylphenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]ethyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-[(6-methoxypyridin-3-yl)oxy]phenyl]ethyl}-acetamid,
 N-{2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(4-methylphenoxy)phenyl]ethyl}-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]ethyl}-acetamid,
 N-(2-Biphenyl-4-yl)-2-hydroxy-ethyl-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-methoxyethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-methylacetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenylethynyl-piperidin-1-yl)ethyl]-acetamid,
 N-{2-[4-(4-Brombenzyl)oxy]ethyl}-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-oxoethyl-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetat,
 und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon.

[0040] Es wird anerkannt werden, dass die besonderen Substituenten und Anzahlen von Substituenten in den Verbindungen der Erfindung so gewählt werden, dass sterisch unerwünschte Kombinationen vermieden werden.

[0041] Jede beispielhaft angeführte Verbindung steht für einen besonderen und unabhängigen Aspekt der Erfindung.

[0042] Es wird anerkannt werden, dass die Verbindungen gemäß der Erfindung ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome enthalten können. Die Anwesenheit von einem oder mehreren dieser asymmetrischen Zentren (chirale Zentren) in Verbindungen gemäß der Erfindung kann zu Stereoisomeren führen, und in jedem Fall sollte die Erfindung so ausgelegt werden, dass sie sich auf alle solche Stereoisomeren erstreckt, einschließlich Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen, einschließlich razemischen Mischungen davon. Razemate können zu einzelnen optisch aktiven Formen unter Verwendung von bekannten Prozeduren getrennt werden (siehe Advanced Organic Chemistry: 3te Ausgabe: Autor J. March, S. 104-107), einschließlich zum Beispiel der Bildung von diastereomeren Derivaten mit zweckdienlichen optisch aktiven Hilfsspezien, gefolgt von der Trennung und dann der Spaltung der Hilfsspezien.

[0043] Wenn optisch aktive Zentren in den Verbindungen der Erfindung vorliegen, offenbaren wir alle einzelnen optisch aktiven Formen und Kombinationen von diesen als individuelle spezifische Ausführungsformen der Erfindung, sowie ihre entsprechenden Razemate.

[0044] Wenn Tautomere in den Verbindungen der Erfindung vorliegen, offenbaren wir alle individuellen tautomeren Formen und Kombinationen von diesen als individuelle spezifische Ausführungsformen der Erfindung.

[0045] Die Verbindungen der Erfindung können als pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate bereitgestellt werden. Diese schließen Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Citrat-, Tosylat- und Maleatsalze, und Salze, welche mit Phosphorsäure und Schwefelsäure gebildet werden, ein. In einem anderen

Aspekt sind geeignete Salze Basensalze, wie ein Alkalimetallsalz, zum Beispiel Natrium oder Kalium, ein Erdalkalimetallsalz, zum Beispiel Calcium oder Magnesium, oder ein organisches Aminsatz, zum Beispiel Triethylamin. Beispiele für Solvate schließen Hydrate ein.

[0046] Die Verbindungen der Formel (I) mit Aktivität als Pharmazeutika. Wie bereits früher skizziert, sind die Verbindungen der Erfindung Metalloproteinase-Inhibitoren, insbesondere sind sie Inhibitoren von MMP12, und sie können bei der Behandlung von Erkrankungen oder Zuständen, welche durch MMP12 vermittelt werden, verwendet werden, wie Asthma, Rhinitis, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), Arthritis (wie rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis), Atherosklerose und Restenose, Krebs, Invasion und Metastasen, Erkrankungen, welche die Gewebeerstörung involvieren, das Lockerwerden von Hüftgelenkersätzen, periodontaler Erkrankung, fibrotischer Erkrankung, Infarkt- und Herzerkrankung, Leber- und Nierenfibrose, Endometriose, Erkrankungen, die in Verbindungen stehen mit einer Schwächung der extrazellulären Matrix, Herzversagen, Aortenaneurysma, mit dem ZNS im Zusammenhang stehende Erkrankungen, wie Alzheimer-Erkrankung und Multiple Sklerose (MS) und hämatologische Störungen.

[0047] Die Verbindungen der Erfindung zeigen ein günstiges Selektivitätsprofil. Obgleich wir nicht durch theoretische Betrachtungen gebunden sein sollen, nimmt man an, dass die Verbindungen der Erfindung eine selektive Inhibition bezüglich einer beliebigen der oben angeführten Indikationen in bezug auf eine beliebige MMP1-inhibitorische Aktivität zeigen, und zwar können sie gemäß einem nicht beschränkenden Beispiel eine 100 – 1 000-fache Selektivität gegenüber jedweder MMP1-inhibitorischer Aktivität zeigen.

[0048] Demgemäß sieht die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie hierin vorstehend definiert, zur Verwendung in der Therapie vor.

[0049] In einem anderen Aspekt sieht die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie hierin vorstehend definiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Therapie vor.

[0050] Im Kontext der vorliegenden Beschreibung schließt der Ausdruck "Therapie" ebenfalls die "Prophylaxe" ein, wenn es keine spezifischen Anzeigen für das Gegenteilige gibt. Die Ausdrücke "therapeutische" und "therapeutisch" sollten demgemäß ausgelegt werden.

[0051] Für die oben erwähnten therapeutischen Verwendungen variieren die verabreichten Dosierungen natürlich mit der angewandten Verbindung, dem Modus der Verabreichung, der gewünschten Behandlung und der angegebenen Störung. Die tägliche Dosierung der Verbindung der Formel (I)/Salz/Solvat (aktiver Bestandteil) kann im Bereich von 0,001 mg/kg bis 75 mg/kg, insbesondere von 0,5 mg/kg bis 30 mg/kg liegen. Die tägliche Dosis kann nach Bedarf in aufgeteilten Dosen gegeben werden.

[0052] Typische Einheitsdosisformen enthalten etwa 1 mg bis 500 mg einer Verbindung dieser Erfindung.

[0053] Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen und Solvaten davon können allein verwendet werden, werden jedoch im Allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in welchen die Verbindung/das Salz/Solvat der Formel (I) (aktiver Bestandteil) in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt.

[0054] In Abhängigkeit von dem Modus der Verabreichung wird die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), stärker bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-%, an aktivem Bestandteil und von 1 bis 99,95 Gew.-%, stärker bevorzugt 30 bis 99,90 Gew.-%, eines pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger umfassen, wobei alle sich auf das Gewicht beziehende Prozentangaben auf der gesamten Zusammensetzung basieren.

[0055] Somit sieht die vorliegende Erfindung ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung vor, welche eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, wie hierin vorstehend definiert, in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

[0056] Die Erfindung sieht ferner ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung vor, welche das Mischen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, wie hierin vorstehend definiert, mit einem pharmazeutisch annehmbaren Ad-

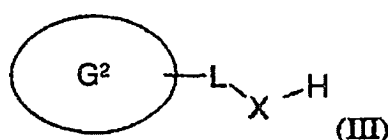
juvans, Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

[0057] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können in einer standardmäßigen Weise für die Erkrankung oder den Zustand, bei welchem eine Behandlung erwünscht ist, verabreicht werden, zum Beispiel durch orale, topische, parenterale, buccale, nasale, vaginale oder rektale Verabreichung oder durch Inhalation. Für diese Zwecke können die Verbindungen dieser Erfindung mittels im Fachbereich bekannter Mittel zu der Form von zum Beispiel Tabletten, Kapseln, wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Cremes, Salben, Gelen, Nasensprays, Zäpfchen, feinzerteilten Pulvern oder Aerosolen zur Inhalation und zur parenteralen Verwendung (einschließlich intravenös, intramuskulär oder durch Infusion) als sterile wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen oder sterile Emulsionen formuliert werden.

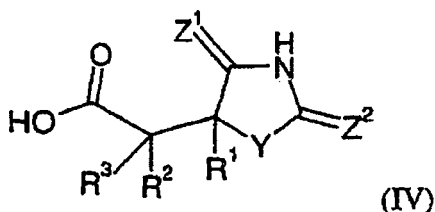
[0058] Zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann die pharmazeutische Zusammensetzung dieser Erfindung ebenfalls mit einem oder mehreren pharmakologischen Mitteln von Wert bei der Behandlung von einer oder mehreren Erkrankungen oder Zuständen, auf die vorstehend Bezug genommen wird, wie "Symbicort" (Handelsmarke)-Produkt, gleichzeitig verabreicht werden, oder diese enthalten.

Herstellung der Verbindungen der Erfindung

[0059] Die vorliegende Erfindung sieht ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie vorstehend definiert, vor, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel



und worin X, L und G^2 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel



worin Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 und R^3 wie in der Formel (I) definiert sind; und gegebenenfalls das Bilden eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates umfasst.

[0060] Bei dem Verfahren stellt die Reaktion zwischen den Verbindungen der Formel (III) und (IV) eine einfache Amid- oder Esterkopplung dar, welche jenen im Fachbereich Erfahrenen allgemein bekannt ist. Die Carbonsäure der Formel (IV) muss auf irgendeine Weise aktiviert werden, zum Beispiel als Säurehalogenid, Anhydrid, Acylharnstoff- oder Acylderivat von N-Hydroxysuccinimid. Für eine allgemeine Beschreibung der Herstellung von Amid- und Estern siehe zum Beispiel Carey F.A. und Sundberg J., Advanced Organic Chemistry, 3. Ausgabe, Seiten 144-152, 1990.

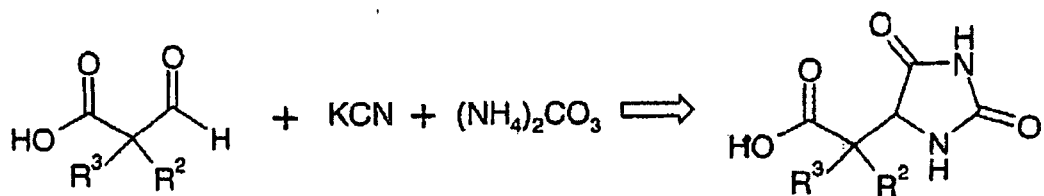
[0061] Es wird von jenen im Fachbereich Erfahrenen anerkannt werden, dass bei den Verfahren der vorliegenden Erfindung bestimmte funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl- oder Aminogruppen, in den Ausgangsreaktionen oder Zwischenverbindungen durch Schutzgruppen geschützt werden müssen. Somit kann die Herstellung der Verbindungen der Erfindung bei verschiedenen Stufen die Zugabe und Entfernung von einer oder mehreren Schutzgruppen involvieren.

[0062] Das Schützen und Entschützen von funktionellen Gruppen ist in "Protective Groups in Organic Chemistry", herausgegeben von J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) und "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. Ausgabe, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) beschrieben.

[0063] Verbindungen der Formeln (III), (IV) sind entweder im Handel verfügbar, in der Literatur bekannt oder können unter Anwendung von bekannten Techniken hergestellt werden.

[0064] Zum Beispiel können Verbindungen der Formel (IV), worin R^1 für ein Wasserstoffatom steht, Y für NH steht und Z^1 und Z^2 beide Sauerstoff repräsentieren, gemäß dem unten dargelegten Reaktionsschema herge-

stellt werden:



Intermediat 1

[0065] Andere Verfahren sind zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) verfügbar. Zum Beispiel ist ein großer Bereich von α -Aminosäuren als Synthone zu Dioxo-imidazolidinen brauchbar. Es ist allgemein bekannt, dass Salze von Cyansäure, Harnstoff oder Thiocyansäure zusammen mit einem Ammoniumsalz mit α -Aminosäuren unter Bildung dieser Heterocyclen reagieren (Anteunis M.J.O.; Spiessens L.; Witte M. De; Cal-lens R.; Reyniers, Bull. Soc. Chim. Belg., EN, 96, 6, 1987, 459-466; Dakin; Am. Chem. J., 44, 1910, 49; Hau-rowitz et al., J. Biol. Chem, 224, 1957).

[0066] Mehrere geeignete Dioxo-imidazolidinsäuren sind im Handel verfügbar oder werden in der Literatur, wie unten angegeben, beschrieben (wenn nicht anders angegeben sind die Zahlen in den Klammern CAS-Re-gistriernummern):

(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-yl)-essigsäure (5427-26-9, 26184-52-1, 26184-53-2, 67337-71-7);

(3-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-essigsäure (26972-46-3);

(2,5-Dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)-essigsäure (62985-01-7);

(4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-essigsäure

(Beilstein-Registriernummer 145446);

4-Imidazolidinessigsäure, 4-(Hydroxymethyl)-2,5-dioxo-, (4R)-(9CI) (391870-39-6);

4-Imidazolidinessigsäure, 4-(4-Chlorphenyl)-2,5-dioxo-(9CI) (250352-11-5);

4-Imidazolidinessigsäure, α -Methyl-2,5-dioxo-(9CI) (184681-52-5);

1,3-Diazaspiro[4,4]nonan-6-carbonsäure, 2,4-Dioxo-, Cis-(9CI) (147676-21-9);

1,3-Diazaspiro[4,5]decan-6-carbonsäure, 2,4-Dioxo-(7CI, 8CI) (947-10-4);

4,4-Imidazolidindiessigsäure, 2,5-Dioxo-(8CI, 9CI) (5624-17-9); und

4-Imidazolidinessigsäure, 4-Hydroxy-2,5-dioxo-(9CI) (78703-76-1).

[0067] Die vorliegende Erfindung wird nun weiter durch den Bezug auf die folgenden veranschaulichten Bei-spiele erläutert.

Allgemeine Prozeduren

[0068] ^1H -NMR und ^{13}C -NMR wurden auf einem Varian^{unity} Inova 400 MHz- oder einem Varian Mercury-VX 300 MHz-Instrument aufgezeichnet. Die zentralen Peaks von Chloroform-d (δ_{H} , 7,27 ppm), die mit Dimethyl-sulfoxid-d₆ (δ_{H} 2,50 ppm) oder Methanol-d₄ (δ_{H} 3,31 ppm) wurden als interne Referenzen verwendet. Es wur-den Massenspektren mit niedriger Auflösung auf einem Agilent 100 LC-MS-System, das mit einer APCI-Ioni-sierungskammer ausgestattet war, erhalten. Es wurde eine Säulenchromatographie unter Verwendung von Si-licagel (0,063-0,2 mm) (Merck) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, waren die Ausgangsmaterialien im Handel verfügbar. Alle Lösungsmittel und kommerziellen Reagenzien waren von der Laborgüteklasse und wurden so verwendet, wie sie erhalten wurden.

Abkürzungen:

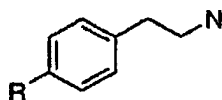
NMP:	1-Methyl-2-pyrrolidinon
TFA:	Trifluoressigsäure
HOBt:	1-Hydroxybenzotriazol
PdCl ₂ (dppf):	Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid-Dichlormethankomplex

THF:	Tetrahydrofuran
BOC:	tert-Butoxycarbonyl
EtOH:	Ethanol
EtOAc:	Ethylacetat
TLC:	Dünnschichtchromatographie
DMSO:	Dimethylsulphoxid
PEG:	Polyethylenglykol

Beispiele

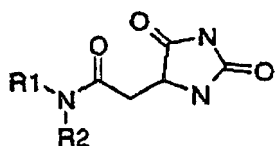
A. Allgemeine Prozedur zur Herstellung von 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-yl)-acetamiden

I. Herstellung von nicht-kommerziellen Aminen



[0069] 2-(4-Brom-phenyl)-ethylamin (2 mMol, 400 mg) wurde in 4 ml THF (trocken, Mol. Siebe) gelöst, und Di-tert-butylidicarbonat (1,2 aq. 2,4 mMol, 520 mg) wurde langsam hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, bevor sie mit 100 ml Ethylacetat verdünnt wurde und mit 100 ml ges. $\text{NaHCO}_3/\text{aq.}$ gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Das BOC-geschützte Amin wurde in einer Mischung von 10 ml Toluol, 2,5 ml Ethanol und 2,5 ml 2M $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{aq.}$ gelöst. PdCl_2 (dppf) (0,03 Äq., 50 mg) wurde zusammen mit einer entsprechenden Bohrsäure (1,05 Äq., 2,1 mMol) hinzugesetzt. Die Lösung wurde mit Stickstoff entgast, und das Gefäß wurde verschlossen, bevor es über Nacht bei 80°C gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Toluol und 50 ml Wasser verdünnt. Nach dem Mischen wurde die organische Schicht direkt zu einer Silicasäule überführt und mittels Chromatographie (Toluol-Ethylacetat) gereinigt. Um die Schutzgruppe zu entfernen, wurde die Verbindung in einer Mischung von 5 ml konzentrierter HCl in 10 ml THF 30 min lang gerührt. Die Lösung wurde mit 1M $\text{NaOH}/\text{aq.}$ neutralisiert und mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Die Amine wurden in der Amidsynthese ohne irgendeine weitere Reinigung verwendet.

II. Kopplung von Aminen an 5-Hydantoin-Essigsäure: – Amidsynthese



[0070] 600 μl einer 0,15M-Lösung in NMP von 5-Hydantoin-Essigsäure wurde mit 98 mg Polystyrolgebundenem Carbodiimidharz (Beladung: 1,28 mMol/g) gemischt. 340 μl einer 0,3M-Lösung von HOBT in NMP wurde der Mischung hinzugesetzt, und es wurde 10 Minuten lang gevortexed, bevor 200 μl einer 0,3M-Lösung in NMP dem entsprechenden Amin hinzugesetzt wurden. Die Reaktionsmischungen wurden über Nacht bei Raumtemperatur in verschlossenen Gefäßen gevortexed. Harz wurde mittels Filtration entfernt, und die Lösung wurde bis zur Trockne abgedampft. Die Produkte wurden auf einer Semiprep-HPLC- C_{18} -Säule gereinigt (H_2O : CH_3CN , 0,1% TFA-Puffer, Gradient: 10% bis 95% CH_3CN , 10 min).

[0071] Die folgenden 2-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-yl)-acetamide wurden gemäß der oben skizzierten allgemeinen Prozedur A hergestellt.

Beispiel 1

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-acetamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,71-7,65 (2H, m); 7,59-7,55 (2H, m); 7,32-7,24 (4H, m); 4,23-4,19 (1H, m); 3,35-3,26 (2H, m); 2,75 (2H, t), 2,56-2,37 (2H, m)
 APCI-MS m/z : 356,4 [MH^+]

Beispiel 2

N-[2-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-[2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,92-7,84 (4H, m); 7,79 (1H, s); 7,69 (2H, d); 7,35 (2H, d); 4,21 (1H, t); 3,37-3,27 (2H, m); 2,78 (2H, t), 2,57-2,36 (2H, m)
APCI-MS m/z : 363,4 [MH⁺]

Beispiel 3

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-phenyl-cyclopropyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 274,3 [MH⁺]

Beispiel 4

N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 296,3 [MH⁺]

Beispiel 5

N-(2-Biphenyl-4-yl-ethyl)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 338,4 [MH⁺]

Beispiel 6

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl] -acetamid

APCI-MS m/z: 315,3 [MH⁺]

Beispiel 7

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenoxyphenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 354,4 [MH⁺]

Beispiel 8

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 280, 3 [MH⁺]

Beispiel 9

N-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 340,3; 342,3 [MH⁺]

Beispiel 10

N-[2-(2,4-Dichlorphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 330,3; 332,3 [MH⁺]

Beispiel 11

N-[2-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 372,4 [MH⁺]

Beispiel 12

N-[2-(4'-Benzyloxy-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 444,5 [MH⁺]

Beispiel 13

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 344,3 [MH⁺]

Beispiel 14

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 344,3 [MH⁺]

Beispiel 15

N-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 372,3 [MH⁺]

Beispiel 16

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 384,4 [MH⁺]

Beispiel 17

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-vitro-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 383,4 [MH⁺]

Beispiel 18

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z : 352,4 [MH⁺]

Beispiel 19

N-[2-(3'-Acetylamino-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 395,4 [MH⁺]

Beispiel 20

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-naphthalin-2-yl-phenyl)ethyl] -acetamid

APCI-MS m/z : 388,4 [MH⁺]

Beispiel 21

N-[2-(3',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 406,3; 408,4 [MH⁺]

Beispiel 22

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]acetamid

APCI-MS m/z: 352,4 [MH⁺]

Beispiel 23

N-[2-(4-Benzofuran-2-yl-phenyl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 378,4 [MH⁺]

Beispiel 24

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 368,3 [MH⁺]

Beispiel 25

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-[1,1';4',1'']terphenyl-4-ylethyl)-acetamid

APCI-MS m/z : 414,4 [MH⁺]

Beispiel 26

N-[2-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 380,4 [MH⁺]

Beispiel 27

N-[2-(4-Benzo[b]thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z : 394,4 [MH⁺]

Beispiel 28

N-[2-(4'-Cyanomethyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 377,4 [MH⁺]

Beispiel 29

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z : 339,4 [MH⁺]

Beispiel 30

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl]ethyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 327,4 [MH⁺]

Beispiel 31

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z : 328,4 [MH⁺]

Beispiel 32

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 328,4 [MH⁺]

Beispiel 33

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 268,3 [MH⁺]

Beispiel 34

N-[2-(4-tert-Butylphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 318,4 [MH⁺]

Beispiel 35

N-[2-(4-Chlorphenyl)-1-methylethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid

¹H-NMR (400 MHz, (DMSO-d₆) : δ 10,55 (1H, d); 7,88 (1H, dd); 7,76 (1H, d); 7,33-7,31 (2H, m); 7,21-7,19 (2H, m); 4,19-4,16 (1H, m); 3,94-3,88 (1H, m); 2,77-2,32 (4H, m); 0,99 (3H, dd)APCI-MS m/z : 310,3 [MH⁺]

Beispiel 36

N-[[1-(4-Chlorphenyl)cyclopropyl]methyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,53 (1H, d); 7,95 (1H, t); 7,73 (1H, s); 7,33-7,25 (4H, m); 4,18-4,15 (1H, m); 3,39-3,22 (2H, m); 2,54-2,37 (2H, m); 0,90-0,88 (2H, m); 0,76-0,73 (2H, m)APCI-MS m/z: 322,3 [MH⁺]

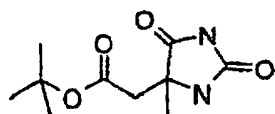
Beispiel 37

N-2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, (DMSO-d₆) : δ 10,54 (1H, d); 8,24 (1H, d); 7,82 (1H, s); 7,22-7,20 (2H, m); 7,16-7,13 (2H, m); 4,47-4,42 (1H, m); 4,22-4,19 (1H, m); 3,19-3,12 (2H, m); 2,80-2,72 (2H, m); 2,54-2,36 (2H, m)APCI-MS m/z: 274,2 [MH⁺]

B. Allgemeine Prozedur zur Herstellung von (4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamiden

I. tert-Butyl(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl) acetat

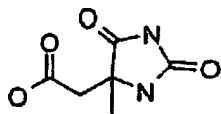


[0072] tert-Butylacetoacetat (200 mg; 1,3 mMol), KCN (165 mg; 2,5 mMol) und (NH₄)₂CO₃ (605 mg; 6,3 mMol) wurden in EtOH (2 ml) und H₂O (2 ml) in einem verschlossenen Röhrchen suspendiert. Die Mischung wurde auf 85-90°C erhitzt, und eine Lösung wurde erhalten, das Erhitzen wurde über Nacht fortgesetzt. Die resultierende leicht gelbe Lösung ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, und es bildete sich ein Präzipitat. Die Mi-

schung wurde mit 5% NaHSO₄ (aq.) neutralisiert und mit H₂O (30 ml) verdünnt. Die Aufschlammung wurde mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff erhielt. Erhalten: 210 mg (73%ige Ausbeute).

¹H-NMR DMSO-d₆: δ 10,58 (1H, s), 7,91 (1H, s), 2,76+2,39 (1H jeweils, ABq), 1,35 (9H, s), 1,23 (3H, s) ppm.

II. (4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-essigsäure



[0073] Die Entschützung ergab die Titelverbindung.

[0074] Die folgenden (4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamide wurden hergestellt durch Koppeln des geeigneten Amins an (4-Methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-essigsäure durch die oben erwähnte allgemeine Prozedur A.

Beispiel 38

N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,42 (1H, s); 7,94 (1H, t); 7,35 (1H, s); 7,35-7,31 (2H, m); 7,24-7,21 (2H, m); 3,21 (2H, q); 2,67 (2H, dd); 2,53-2,36 (2H, m); 1,21 (3H, s)

APCI-MS m/z: 310,3 [MH⁺]

Beispiel 39

N-[2-(4-Chlorphenyl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,42 (1H, m); 7,89-7,86 (1H, m); 7,65-7,64 (1H, m); 7,35-7,32 (2H, m); 7,24-7,22 (2H, m); 3,19-3,09 (2H, m); 2,87-2,77 (1H, m); 2,53-2,37 (2H, m); 1,19 (3H, d); 1,14 (3H, d)

APCI-MS m/z: 324,4 [MH⁺]

Beispiel 40

N-[2-(4'-Cyano-1,1'-diphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid

APCI-MS m/z: 377,3 [MH⁺]

Beispiel 41

N-[2-(4'-Fluor-1,1'-diphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,42 (1H, s); 7,99 (1H, t); 7,97-7,65 (3H, m); 7,56 (2H, d); 7,30-7,24 (4H, m); 3,28-3,23 (2H, m); 2,73-2,70 (2H, m); 2,54-2,39 (2H, m); 1,22 (3H, s)

APCI-MS m/z: 370,4 [MH⁺]

Beispiel 42

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)propyl]acetamid

a) 2-(4-Brom-phenyl)-propylamin

[0075] 2-Phenyl-propylamin (1 g, 7,4 mMol) wurde in n-Hexan (30 ml) und HBr/aq. (5 Tropfen) zusammen mit ZnBr auf Silica (1,75 mMol/g, 1g) gelöst. Br₂ (14,8 mMol, 900 µl) wurde langsam hinzugesetzt, und die Aufschlammung wurde über Nacht gerührt. Die Aufschlammung wurde mit Ethylacetat (300 ml) verdünnt und mit 2M Na₂CO₃ (300 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Die Reinigung und Abtrennung von Regioisomeren wurde auf einer semi-prep-HPLC-C₁₈-Säule durchgeführt (H₂O: CH₃CN, 1 % NH₄OAc-Puffer, Gradient: 10% bis 60 % CH₃CN, 30 min). Ausbeute: 23%.

b) [2-(4-Brom-phenyl)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester

[0076] 2-(4-Brom-phenyl)-propylamin (18,7 mMol, 4 g) wurde in 50 ml THF (trocken, Mol. Siebe) gelöst, und Di-tert-butylidicarbonat (1,2 Äq., 23 mMol, 5 g) wurde langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, bevor sie mit 300 ml Ethylacetat verdünnt und mit 300 ml ges. $\text{NaHCO}_3/\text{aq.}$ gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft.

c) [2-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester

[0077] Das oben in b) erhaltene BOC-gestützte Amin wurde in einer Mischung von 10 ml Toluol, 2,5 ml Ethanol und 2,5 ml 2M $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{aq.}$ gelöst. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,03 Äq., 50 mg) und 4-Fluorbenzolsäure (1,05 Äq., 2,1 mMol) wurden hinzugesetzt. Die Lösung wurde mit Stickstoff entgast, und das Gefäß wurde verschlossen, bevor es über Nacht bei 80°C gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Toluol und 50 ml Wasser verdünnt. Nach dem Mischen wurde die organische Schicht direkt auf eine Silicasäule gegeben und mittels Chromatographie (Toluol/Ethylacetat) gereinigt.

d) 2-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-propylamin

[0078] Um die Schutzgruppe zu entfernen, wurde die oben in c) erhaltene Verbindung in einer Mischung von 5 ml konzentrierter HCl in 10 ml THF 30 min lang gerührt. Die Lösung wurde mit 1 M $\text{NaOH}/\text{aq.}$ neutralisiert und mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft.

e) 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)propyl]-acetamid

[0079] 600 μl einer 0,15M-Lösung in NMP von 5-Hydantoin-Essigsäure wurden mit 98 mg Polystyrol-gebundenem Carbodiimidharz (Beladung: 1,28 mMol/g) gemischt. 340 μl einer 0,3 M-Lösung von HOBT in NMP wurde der Mischung hinzugesetzt, und es wurde 10 Minuten lang gevortexed, bevor 200 μl einer 0,3M-Lösung in NMP von 2-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-propylamin hinzugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Gefäß gevortexed. Harz wurde mittels Filtration entfernt und die Lösung wurde bis zur Trockne abgedampft. Das Produkt wurde auf einer semi-prep-HPLC- C_{18} -Säule gereinigt ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$, 0,1% TFA-Puffer, Gradient 10% bis 95% CH_3CN , 10 min).

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, DMSO-d_6 : δ 10,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 20, 7, 6, 3$ Hz, 2H), 2,92 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,57-2,35 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

APCI-MS m/z : 370,2 [MH^+]

[0080] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß den Verfahren, welche analog zum obigen Beispiel 42 waren, hergestellt.

Beispiel 43

N-[(1S,2R)-2-(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 6,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,13 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 1,90 (dt, $J = 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,17-1,09 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 394,3 [MH^+]

Beispiel 44

N-[(1S,2R)-2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z : 389,3 [MH^+]

Beispiel 45

N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 7,4, 4,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,56-2,35 (m, 2H), 1,95 (tg, J = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 406,3 [MH⁺]

Beispiel 46

N-[(1S,2R)-2-[4'-(Acetylamino)biphenyl-4-yl]cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 421,3 [MH⁺]

Beispiel 47

N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ: 10,43 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 5H), 7,67 (dd, J = 14,2, 8,5 Hz, 3H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,21 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,20 (Sextett, J = 6,8 Hz, 2H), 2,94-2,87 (m, H), 2,54-2,39 (m, 2H).
APCI-MS m/z : 391, 3 [MH⁺]

Beispiel 48

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,56 (s, 1H), 8,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,57-2,37 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 368,2 [MH⁺]

Beispiel 49

N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,41 (s, 1H), 7,492 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51-2,38 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 405,3 [MH⁺]

Beispiel 50

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-methyl-N-(2-phenylethyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 276,2 [MH⁺]

Beispiel 51

N-[1-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 296,1 [MH⁺]

Beispiel 52

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 292,3 [MH⁺]

Beispiel 53

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Beispiel 54

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 382,4 [MH⁺]

Beispiel 55

N-{2-[3'-(Acetylamino)biphenyl-4-yl]propyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 409,5 [MH⁺]

Beispiel 56

N-[2-(3'-Acetylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Beispiel 57

N-[2-(4'-Acetylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Beispiel 58

N-{2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 408,4 [MH⁺]

Beispiel 59

N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 377,4 [MH⁺]

Beispiel 60

N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 377,4 [ME⁺]

Beispiel 61

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 384,4 [MH⁺]

Beispiel 62

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-(3'-(methylthio)biphenyl-4-yl)propyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 398,4 [MH⁺]

Beispiel 63

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-(4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl)propyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 383,4 [MH⁺]

Beispiel 64

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-(4'-methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 396, 5 [MH⁺]

Beispiel 65

N-{2-(4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl)propyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Beispiel 66

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-(3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl)propyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 436,5 [MH⁺]

Beispiel 67

N-[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Beispiel 68

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Beispiel 69

N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Beispiel 70

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Beispiel 71

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(3-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid

APCI-MS m/z: 380,4 [MH⁺]

Beispiel 72

N-{5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 407,5 [MH⁺]

Beispiel 73

N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Beispiel 74

N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 392,5 [MH⁺]

Beispiel 75

N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 406,4 [MH⁺]

Beispiel 76

N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 375,4 [MH⁺]

Beispiel 77

N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetamid

APCI-MS m/z : 375,4 [MH⁺]

Beispiel 78

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid

APCI-MS m/z: 382,4 [MH⁺]

Beispiel 79

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-acetamid

APCI-MS m/z: 396,4 [MH⁺]

Beispiel 80

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid

APCI-MS m/z : 381,4 [MH⁺]

Beispiel 81

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Beispiel 82

N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Beispiel 83

N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Beispiel 84

N-[2-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 384,5 [MH⁺]

Beispiel 85

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Beispiel 86

N-[2-(3'-Methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Beispiel 87

N-{2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 422,5 [MH⁺]

Beispiel 88

N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Beispiel 89

N-[2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 398,5 [MH⁺]

Beispiel 90

2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(methylthio)biphenyl-4-yl]propyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Beispiel 91

N-{2-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 397,5 [MH⁺]

Beispiel 92

N-[2-(4'-Methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Beispiel 93

N-{2-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]propyl}-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Beispiel 94

2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-[3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]propyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 450,5 [MH⁺]

Beispiel 95

N-[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 426,5 [MH⁺]

Beispiel 96

2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid

APCI-MS m/z: 417,5 [MH⁺]

Beispiel 97

N-[5-(4-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 382,5 [MH⁺]

Beispiel 98

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Beispiel 99

N-[5-(3-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Beispiel 100

N-{5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 421,5 [MH⁺]

Beispiel 101

N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Beispiel 102

N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Beispiel 103

N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 420,5 [MH⁺]

Beispiel 104

N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Beispiel 105

N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Beispiel 106

N-[5-(4-Fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Beispiel 107

2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-acetamid

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Beispiel 108

N-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 395,5 [MH⁺]

Beispiel 109

N-[5-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

Beispiel 110

N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Beispiel 111

2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{5-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl}-acetamid

APCI-MS m/z: 448,5 [MH⁺]

Beispiel 112

N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 424,5 [MH⁺]

Beispiel 113

N-[5-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Beispiel 114

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]phenyl}ethyl)-acetamid

a) [2-(4-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-caraminsäure-tert-butylester

[0081] 2-(4-Hydroxyphenyl)-ethylamin (36,5 mMol, 5 g) wurde in 100 ml THF (trocken, Mol.-Siebe) gelöst, und Di-tert-butylidicarbonat (1,2 Äq. 43,8 mMol, 9,5 g) wurde langsam hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, bevor sie mit 700 ml Ethylacetat verdünnt wurde und mit 500 ml ges. NaHCO₃/aq. gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft.

b) {2-[4-(4-Trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester

[0082] 0,5 mMol des oben in a) erhaltenen BOC-geschützten Amins wurden in Dichlormethan (5 ml) zusammen mit Kupfer(II)-Acetat (0,5 mMol, 90 mg), gepulverten 4Å-Mol-Sieben (etwa 100 mg) und 4-(Trifluormethyl)benzoborsäure (1 mMol) gelöst. Nach Rühren der Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur wurden die Aufschlämmung filtriert und mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

c) 2-[4-(4-Trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-ethylamin

[0083] Die BOC-Gruppe wurde entfernt durch Rühren der oben in b) erhaltenen Verbindung in Chlorwasserstoffsäure/THF (0,5 ml konz. HCl/1,5 ml THF) während 2 Stunden bei Raumtemperatur, bevor sie durch Zugabe von 10,5 ml 1M NaOH/aq. basisch gemacht wurde. Das freie Amin wurde 3 × 10 ml Dichlormethan extrahiert, welches über Na₂SO₄ getrocknet worden war, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Ausbeute: 0,32 mMol (62%).

d) 2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-{4-[4-(trifluormethyl)phenoxy]phenyl}ethyl)-acetamid

[0084] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, das zu dem in Beispiel 42e) analog war.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,55 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 20,1, 8,5 Hz, 4H), 4, 20 (dd, J = 6, 2, 4, 8 Hz, 1H), 3, 29 (q, J = 6, 8 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,57-2,36 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 422,3 [MH⁺]

[0085] Die folgenden Verbindungen wurden gemäß Verfahren hergestellt, welche dem obigen Beispiel 114 analog waren.

Beispiel 115

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethyl}-acetamide

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,54 (s, 1H), 8,01 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97-6,91 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8, 5 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,2, 4,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,55-2,33 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 384,3 [MH⁺]

Beispiel 116

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-{4-[4-(trifluormethoxy)phenoxy]phenyl}ethyl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (td, J = 6,4, 4,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 6,1, 4,7 Hz, 1H), 3,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 438,3 [MH⁺]

Beispiel 117

N-{2-[4-(4-Chlorphenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 12,4, 3,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01-6,95 (m, 4H), 4,20 (dd, J = 6,1, 4,7 Hz, 1H), 3,26 (g, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,57-2,34 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 388,3 [MH⁺]

Beispiel 118

N-{2-[4-(4-Acetylphenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,55 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,35 (m, 5H).

APCI-MS m/z: 396,3 [MH⁺]

Beispiel 119

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]ethyl}-acetamid

APCI-MS m/z: 355,3 [MH⁺]

Beispiel 120

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-(2-{4-[(6-methoxypyridin-3-yl)oxy]phenyl}ethyl)-acetamid

APCI-MS m/z: 385,1 [MH⁺]

Beispiel 121

N-{2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]ethyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,57 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 4,20 (dd, J = 6,1, 4,8 Hz, 1H), 3,28 (g, J = 6,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56-2,36 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 379,3 [MH⁺]

Beispiel 122

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-{2-[4-(4-methylphenoxy)phenyl]ethyl}-acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,55 (s, 1H), 8,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 4,20 (dd, J = 6,0, 4,5 Hz, 1H), 3,25 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 368,3 [MH⁺]

Beispiel 123

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]ethyl]acetamid

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,53 (s, 1H), 8,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 7,02 (tt, J = 4,5, 2,3 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (dd, J = 6,0, 4,7 Hz, 1H), 3,24 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,54-2,33 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 372,3 [MH⁺]

Beispiel 124

N-(2-Biphenyl-4-yl-2-hydroxy-ethyl)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

a) 4-Phenylphenyloxirane

[0086] 4-Phenyl-(α-bromacetophenon), 8,25 g (0,030 Mol) wurde in Methanol (150 ml) aufgeschlämmt. Natriumborhydrid (3,80 g; 0,10 Mol) wurde in Portionen hinzugesetzt, was eine exotherme Reaktion und eine homogene Reaktionsmischung ergab. Nach 20 Stunden wurde Wasser (600 ml) hinzugesetzt, und die Mischung wurde mit Dichlormethan (500 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgedampft, wodurch man 7,25 g rohes Produkt erhielt. Die NMR-Analyse zeigte hauptsächlich eine 1:1-Mischung von Epoxid und vicinalem Bromalkohol.

b) 2-Amino-1-biphenyl-4-yl-ethanol

[0087] Die oben in a) erhaltene Produktmischung wurde in THF (ca. 100 ml) gelöst, und ein großer Überschuss an konzentriertem Ammoniak und Ethanol wurden hinzugesetzt, wodurch man ein homogenes System erhielt. Die TLC-Analyse nach 4 Stunden zeigte nur Ausgangsmaterialien. Eine leichte Zunahme in der Temperatur ergab eine geringere Verbesserung, und die Mischung wurde schließlich auf 70°C in einem verschlossenen Gefäß 20 Stunden lang erhitzt. Die TLC-Analyse zeigte Abwesenheit von Ausgangsmaterialien, und die NMR-Analyse zeigte eine komplexe Mischung von Produkten. Die Lösungsmittel wurden abgedampft, und Dichlormethan (150 ml) wurde hinzugesetzt, wodurch ein Präzipitat entstand. Die Mischung wurde filtriert, und der Feststoff, etwa 3,8 g, und das Filtrat wurden mittels TLC und NMR analysiert. Die Analysen zeigten Mischungen von Produkten, jedoch mit möglicherweise erwartetem Produkt in der festen Phase. Eine Probe des Feststoffes (1,04 g) wurden mittels Silicagelchromatographie (200 ml) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konzentriertes Ammoniak (90+10+1) als Eluent gereinigt. Die Verdampfung von reinen Fraktionen ergab 0,62 g der als Untertitel angegebenen Verbindung.

c) N-(2-Biphenyl-4-yl-2-hydroxy-ethyl)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

[0088] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, welches analog zu dem in Beispiel 42e) beschriebenen ist.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,57 (s, 1H), 8,10 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (t, J = 8,5 Hz, 4H), 7,45 (q, J = 7,7 Hz, 4H), 7,35 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,66 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,59 (dt, J = 15,5, 3,5 Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 336,3 [MH⁺]

Beispiel 125

N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-methoxyethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

a) 4-(2-Amino-1-methoxyethyl)-biphenyl

[0089] 4-Vinyl-biphenyl, 1,70 g (9,4 mMol), wurde in Methanol (10 ml) und Dichlormethan (15 ml) gelöst. Brom, 0,48 ml (9,4 mMol), gelöst in Methanol (10 ml) wurde während 30 Minuten hinzugesetzt, und die TLC-Analyse zeigte eine vollständige Reaktion. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und zu einer wässrigen Lösung von Natriumhydrogensulphit hinzugesetzt, und die Mischung wurde geschüttelt. Die Dichlormethanphase wurde mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, und abgedampft, wodurch man 2,81 g Produkt erhielt. Das Produkt wurde mittels Silicagel-Chromatographie, Silicagel (200 ml) mit Heptan/Ethylacetat (95 + 5), gereinigt, wodurch man 1,00 g (39%) an reinem 4-(2-Brom-1-methoxy-ethyl)-bi-

phenyl erhielt. 4-(2-Brom-1-methoxyethyl)-biphenyl, 1,00 g (3,64 mMol), wurde in Ethanol (20 ml) gelöst und zu einem großen Überschuss an konzentriertem Ammoniak (20 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf 100°C in einem verschlossenen Gefäß 16 Stunden lang erhitzt und abgedampft. Die Chromatographie auf Silicagel (180 ml) mit Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan/Methanol/konzentriertes Ammoniak (90 + 10 + 1), ergab 0,47 g (61%) der als Untertitel angegebenen Verbindung.

b) N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-methoxyethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid

[0090] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, das zu dem in Beispiel 42e) beschriebenen analog war.

¹H-NmR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10,56 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 4,29 (dt, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H).
APCI-MS m/z: 368,2 [MH⁺]

Beispiel 126

N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-methylacetamid

a) (4-Phenylphenethyl)-N-methylamin

[0091] 4-Phenylphenethylamin, 0,48 g (2,4 mMol), wurde zu einem Überschuss an Methylformiat (5 ml) gegeben, und Dichlormethan (5 ml) wurde hinzugesetzt, um die Löslichkeit zu verbessern. Die heterogene Reaktionsmischung wurde refluxiert, wodurch man eine Lösung innerhalb von 20 Stunden erhielt. Die NMR-Analyse einer Probe zeigte eine fast vollständige Umwandlung zu N-Formylamin. Die Reaktionsmischung wurde abgedampft, wodurch man 0,47 g (87%) erhielt. Die Formylverbindung, 0,47 g (2,09 mMol), wurde in THF gelöst, und 2,1 ml 1,0M Lithiumaluminiumhydrid (2,1 mMol) in THF wurden hinzugesetzt. Die TLC-Analyse nach 20 Stunden zeigte nur Ausgangsmaterial, und 2 ml (2 mMol) Lithiumaluminiumhydridlösung wurden hinzugesetzt. Die Analyse nach 1 Stunde zeigte Ausgangsmaterial, und die Mischung wurde bis zum Rückfluss erhitzt. Nach 1,5 Stunden bildete sich ein Präzipitat, das Ausgangsmaterial wurde verbraucht, und Tetrahydrofuran (15 ml) wurde hinzugesetzt. Die Mischung wurde durch nacheinander erfolgreicher Zugabe von Wasser (0,15 g), 15%igem wässrigen Natriumhydroxid (0,15 g) und Wasser (0,45 g) gelöscht. Die Mischung wurde filtriert und abgedampft, wodurch man 0,33 g rohes Produkt erhielt. Das rohe Produkt wurde mittels Silicagelchromatographie (100 ml) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konzentriertes Ammoniak (90 + 10 + 1) als Eluent gereinigt. Die Abdampfung von reinen Fraktionen ergab 78 mg (18%) der als Untertitel angegebenen Verbindung.

b) N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-N-methylacetamid

[0092] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, das zu dem in Beispiel 42e) beschriebenen analog war.

APCI-MS m/z: 352,3 [MH⁺]

Beispiel 127

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenylethynyl-piperidin-1-yl)ethyl]-acetamid

a) 4-(Phenylethynyl)piperidin

[0093] N-BOC-4-Ethynylpiperidin, 0,5 g (2,40 mMol), und Iodbenzol, 0,29 ml (2,64 mMol), wurden in Triethylamin (9 ml) gelöst, und Argon wurde einige wenige Minuten lang hindurchgeleitet. Kupfer(I)-iodid, 0,087 g (0,5 mMol), und Bis-[triphenylphosphin]palladiumdichlorid, 0,070 g (0,1 mMol) wurden hinzugesetzt, und die Mischung wurde auf 82°C in einem geschlossenen Gefäß 17 Stunden lang erhitzt. Die TLC-Analyse zeigte eine vollständige Reaktion an. Triethylamin wurde abgedampft, und die Mischung wurde mittels Silicagelchromatographie (75 ml) unter Verwendung von Heptan/Ethylacetat (4 + 1) als Eluent gereinigt. Die Abdampfung von reinen Fraktionen ergab 0,497 g (73%) an N-BOC-4-(Phenylethynyl)piperidin. Das geschützte Piperidin (0,497 g (1,74 mMol) wurde in Dichlormethan gelöst, und Trifluoressigsäure (1 ml) wurde hinzugesetzt. Die Reaktion war innerhalb von 20 Stunden abgeschlossen, und die Mischung wurde abgedampft, wodurch man ein Öl er-

hielt. Die NMR-Analyse zeigte reines Ammoniumtrifluoracetat, kontaminiert mit Trifluoressigsäure. Das Produkt wurde in Dichlormethan gelöst und mit wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser extrahiert. Die Verdampfung von Lösungsmittel ergab 0,284 g (88%) der als Untertitel angegebenen Verbindung.

b) 2-[4-(Phenylethynyl)piperidin-1-yl]ethanamin

[0094] 4-(Phenylethynyl)piperidin (0,5 mMol, 92 mg) wurde in Acetonitril (wasserfreies 4Å, 4 ml) zusammen mit Bromethylphthalimid (0,5 mMol, 128 mg) und K_2CO_3 (2 mMol, 276 mg) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bis zum Rückfluss 3 Stunden lang erhitzt, mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit HCl/aq. (1M, 50 ml) gewaschen.

[0095] Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Die Schutzgruppe wurde entfernt, indem die Verbindung mit Methylamin (33%) in Ethanol, 5 ml) weitere 3 Stunden lang gerührt wurde. Die Mischung wurde abgedampft, mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit NaOH (1M, 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bis zur Trockne abgedampft. Das rohe Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

c) 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenylethynyl-piperidin-1-yl)ethyl]-acetamid

[0096] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, das zu dem in Beispiel 42e) beschriebenen analog war.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,96 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 66,3, 28,1$ Hz, 5H), 4,35 (s, 1H), 3,82-1,88 (m, 15H).
APCI-MS m/z : 369,3 $[MH^+]$

Beispiel 128

N-{2-[(4-Brombenzyl)oxy]ethyl}-2-(2, 5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

a) 2-(4-Brom-benzyloxy)-ethylamin-hydrochlorid

[0097] Natriumhydrid (60% in Öl, 0,613 g, 15 mMol) wurde in kleinen Portionen während 5 Minuten zu einer Lösung von tert-Butyl-N-(2-hydroxyethyl)-carbammat (1,771 g, 10,99 mMol), 4-Brombenzylbromid (2,676 g, 10,708 mMol) in Dimethylformamid (50 ml) hinzugesetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur unter Argon gerührt. Die Mischung wurde zwischen Wasser (250 ml), Ethylacetat (50 ml) und Heptan (50 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser (30 ml) gewaschen. Die Abdampfung ergab 3,13 g eines klaren Öls. Das Öl wurde in 2,5 M HCl in Ethylacetat (50 ml) 2 Stunden lang gerührt. Das Filtrieren und Waschen mit Ethylacetat ergab die als Untertitel angegebene Verbindung (2,256 g, 98,1% Ausbeute).

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,16 (3H, bs); 7,55 (2H, d); 7,36 (2H, d); 4,51 (2H, s); 3,64 (2H, t); 2,99 (2H, t).
APCI-MS m/z : 229,9; 231,9 $[MH^+]$

b) N-{2-[(4-Brombenzyl) oxy] ethyl}-2-(2, 5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid

[0098] Die Titelverbindung wurde mittels eines Verfahrens hergestellt, das gemäß dem in Beispiel 42e) beschriebenen analog war.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,56 (1H, s); 8,08 (1H, t); 7,81 (1H, s); 7,54 (1H, d); 7,30 (1H, d); 4,45 (2H, s); 4,20 (1H, m); 3,25 (2H, q); 2,50 (2H, p); 2,50 (2H, m).
APCI-MS m/z : 370; 372 $[MH^+]$

Beispiel 129

2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-oxoethyl(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetat

[0099] Hydantoinessigsäure (109 mg, 0,69 mMol), 2-Brom-4'-phenylacetophenon (191 mg, 0,69 mMol) und N-Ethyl-diisopropylamin (120 μ l, 0,70 mMol) wurden in Dimethylformamid (5,0 ml) bei 50°C 3 Stunden lang gerührt. Die Abdampfung und Chromatographie auf Silica (Dichlormethan/Methanol: 100/3) ergab 123 mg der Ti-

telverbindung in einer Ausbeute von 50,1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,68 (1H, s); 8,06 (2H, d); 7,90 (1H, s); 7,87 (2H, d); 7,77 (2H, d); 7,55-7,42 (3H, m); 5,55 (2H, d); 4,32 (1H, dt); 2,90 (2H, d).

APCI-MS m/z : 353,1 [NM^+]

Pharmakologisches Beispiel

Assay mit isoliertem Enzym

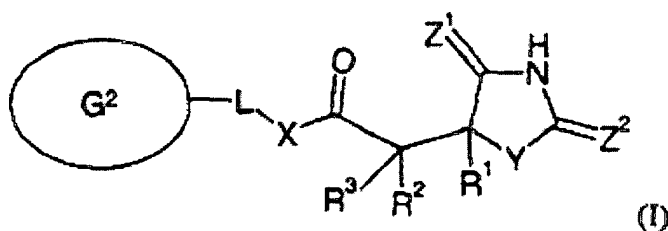
[0100] Rekombinante humane katalytische MMP12-Domäne kann so exprimiert und gereinigt werden, wie es von Parkar A.A. et al., (2000), Protein Expression and Purification, 20: 152, beschrieben wurde. Das gereinigte Enzym kann verwendet werden, um Inhibitoren der Aktivität wie folgt zu überwachen: MMP12 (50 ng/ml Endkonzentration) wird 60 Minuten lang bei Raumtemperatur mit dem synthetischen Substrat Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa- NH_2 in Assay-Puffer (0,1M "Tris-HCl" (Handelsmarke)-Puffer, pH 7,3, enthaltend 0,1M NaCl, 20 mMol CaCl_2 , 0,020 mMol ZnCl und 0,05 (w/v) "Brij 35" (Handelsname)-Detergens) in Gegenwart (5 Konzentrationen) oder Abwesenheit von Inhibitoren inkubiert. Die Aktivität wird bestimmt, indem die Fluoreszenz bei λ_{ex} 320 nm und λ_{em} 405 nm gemessen wird. Die prozentuale Inhibition wird wie folgt berechnet: % Inhibition entspricht $[\text{Fluoreszenz}_{\text{plus Inhibitor}} - \text{Fluoreszenz}_{\text{Hintergrund}}]$, geteilt durch $[\text{Fluoreszenz}_{\text{minus Inhibitor}} - \text{Fluoreszenz}_{\text{Hintergrund}}]$.

[0101] Zum Beispiel zeigt die folgende Tabelle die IC_{50} -Werte für eine repräsentative Auswahl von Verbindungen gemäß der Erfindung, wenn sie in dem MMP12-Enzym-Assay getestet werden.

Verbindung von Beispiel Nr.	Humanes MMP12 IC_{50} (μm)
1	0,022
2	0,007
5	0,032
14	0,006
21	0,008
22	0,015
23	0,006
24	0,004
26	0,017
27	0,005

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon



worin

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe NR^4 bedeutet;

Y NH bedeutet;

Z^1 und Z^2 jeweils ein Sauerstoffatom bedeuten;

jedwedes R^1 Wasserstoff oder eine Gruppe bedeutet, ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und einem gesättigten oder

ungesättigtem 3- bis 10-gliedrigem Ringsystem, welches mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfasst, wobei jede Gruppe wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Carboxyl, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonyloxy}$, $-\text{S(O)}_m\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, worin m 0, 1 oder 2 ist, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylsulphonylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonylamino}$, Benzyloxy und einem gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigem Ring, welcher mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei der Ring seinerseits wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, der aus Halogen, Hydroxyl, Oxo, Carboxyl, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-carbonyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Hydroxylalkyl}$ gewählt ist,

R^2 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeutet und

R^3 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeutet, oder

R^1 und R^2 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher wahlweise ein Ringheteroatom umfasst, das aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt ist, und R^3 wie oben definiert ist, oder

R^2 und R^3 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen gesättigten 5- bis 6-gliedrigen Ring bilden, welcher wahlweise ein Ringheteroatom umfasst, das aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt ist, und R^1 wie oben definiert ist,

R^4 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeutet;

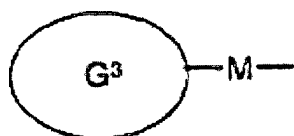
R^5 , R^6 , R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ gewählt wird;

L $-\text{CH}_2\text{C(O)}-$ oder $-\text{C(O)CH}_2-$ bedeutet, oder

L eine $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ - oder $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ engruppe bedeutet, wahlweise durch mindestens einen Rest unterbrochen oder terminiert, gewählt aus O , NH , S , SO , SO_2 und C(O) , oder L eine $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ -, Methyl- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ - oder $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkylmethyl}$ engruppe bedeutet, wobei jede der angeführten Gruppen ggf. mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, gewählt aus Hydroxyl, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Halogenalkoxy}$, oder

L eine $\text{C}_3\text{-C}_4\text{-Alkantriyl}$ kette bedeutet, wobei die Enden davon an benachbarten Ringkohlenstoffatomen in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G^2 unter Bildung eines Ringes gebunden sind;

G^2 ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem bedeutet, welches mindestens ein Ringheteroatom umfasst, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise mit mindestens einem Substituenten substituiert ist, gewählt aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ (wahlweise substituiert durch eines oder mehrere von Cyano, Halogen, Hydroxyl und Methoxy), $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ (wahlweise substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome), $-\text{S(O)}_n\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, worin n 0, 1 oder 2 ist, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonyloxy}$, Phenyl, Benzyloxy, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ und eine Gruppe der Formel



R^9 und R^{10} jeweils unabhängig Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ gewählt ist;

M für eine Bindung oder $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ oder $-\text{OCH}_2-$ steht;

G^3 ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem bedeutet, welches mindestens ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise durch mindestens einen Substituenten substituiert ist, der gewählt wird aus Halogen, Hydroxyl, Cyano, Nitro, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ (wahlweise substituiert durch eines oder mehrere von Cyano, Halogen, Hydroxyl und Methoxy), $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ (wahlweise substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome), $-\text{S(O)}_t\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ worin t 0, 1 oder 2 ist, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylcarbonyloxy}$, Phenyl, Benzyloxy und $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; und R^{11} und R^{12} jeweils unabhängig Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ bedeuten, wahlweise substituiert durch mindestens einen Substituenten, der aus Hydroxyl, Halogen und $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ gewählt wird.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei X eine Gruppe NR^4 bedeutet.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei R^4 Wasserstoff bedeutet.

4. Verbindung gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei L eine $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ engruppe bedeutet, die wahlweise durch einen oder zwei Reste unterbrochen oder terminiert ist, welche unabhängig aus O , NH , S , SO , SO_2 und C(O) gewählt werden, oder L eine $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ -, Methyl- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ - oder $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkylmethyl}$ engruppe bedeutet, wobei jede der angeführten Gruppen wahlweise durch einen

oder durch zwei Substituenten, die unabhängig aus Hydroxyl, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und C₁-C₄-Halogenalkoxy gewählt werden, substituiert ist.

5. Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei L für eine C₃-C₄-Alkantriyalkette steht, wobei die Enden davon an benachbarten Ringkohlenstoffatomen in dem 5- bis 10-gliedrigen Ringsystem von G² unter Bildung eines Ringes gebunden sind.

6. Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei das 5- bis 10-gliedrige Ringsystem von G² Phenyl ist.

7. Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei in G² das gesättigte oder ungesättigte 5- bis 10-gliedrige Ringsystem aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolidinyl, Indanyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Thiadazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl gewählt ist.

8. Verbindung gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei in G³ das ungesättigte 5- bis 10-gliedrige Ringsystem aus Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Phenyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzodioxolyl, Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolidinyl, Indanyl, Thienyl, Isoxazolyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, Pyrrolyl, Furanyl, Thiazolyl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Pyridinyl gewählt wird.

9. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin:

X -NH- oder -N(CH₃)- bedeutet;

Y NH bedeutet;

Z¹ und Z² beide für ein Sauerstoffatom stehen;

R¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

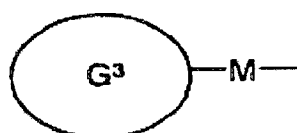
R² Wasserstoff bedeutet;

R³ Wasserstoff bedeutet;

L -C(O)CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OCH₃)CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂, Cyclopropylen, Cyclopropylmethylen bedeutet oder

L eine C₃-Alkantriyalkette bedeutet, wobei die Enden davon an benachbarte Ringkohlenstoffatome in dem 5- bis 9-gliedrigem Ringsystem von G² unter Bildung eines Ringes gebunden sind;

G² für ein gesättigtes oder ungesättigtes 5- bis 9-gliedriges Ringsystem steht, welches ein Ringheteroatom, gewählt aus Stickstoff und Schwefel, umfassen kann, wobei das Ringsystem wahlweise mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, welche unabhängig aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl und eine Gruppe der Formel



(II):

gewählt werden;

M eine Bindung, -O- oder -C=C- bedeutet; und

G³ ein ungesättigtes 5- bis 10-gliedriges Ringsystem bedeutet, welches ein oder zwei Ringheteroatome umfassen kann, die unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel gewählt sind, wobei das Ringsystem wahlweise durch einen oder durch zwei Substituenten substituiert ist, die aus Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Methyl, Cyanomethyl, Trifluormethyl, Methoxy, Trifluormethoxy, Methylthio, Methylcarbonyl, Methylcarbonylamino, Phenyl und Benzyloxy gewählt werden.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, welche aus der Gruppe gewählt wird, die aus folgendem besteht:

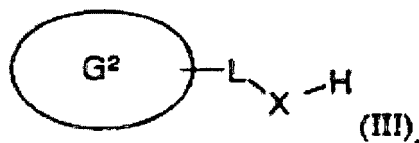
2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-phenyl-cyclopropyl)-acetamid,
 N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-(2-Biphenyl-4-yl-ethyl)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenoxyphenyl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-acetamid,

N-[2-(4-Bromophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(2, 4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Benzyloxy-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-nitro-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(3'-Acetyl-amino-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-naphthalen-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(3',5'-Dichlor-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(4-Benzofuran-2-yl-phenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-[1,1';4,1'']terphenyl-4-ylethyl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4-Benzo [b] thiophen-2-yl-phenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyanomethyl-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-pyridin-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl] ethyl] -acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-3-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-furan-2-yl-phenyl)ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-acetamid,
 N-[2-(4-tert-Butylphenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4-Chlorophenyl)-1-methylethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[[1-(4-Chlorophenyl) cyclopropyl]methyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[2-(4-Chlorophenyl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[2-(4'-Cyano-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 N-[2-(4'-Fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)ethyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)propyl]acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Methoxybiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yl) cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[(1S,2R)-2-[4'-(Acetyl-amino)biphenyl-4-yl]cyclopropyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl) propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethyl]-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl) propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-methyl-N-(2-phenylethyl)-acetamid,
 N-[1-(4-Chlorophenyl)ethyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-acetamid,
 N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 N-[2-[3'-(Acetyl-amino)biphenyl-4-yl]propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Acetyl-biphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-[3'-(methylthio)biphenyl-4-yl]propyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]propyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4'-methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-acetamid,
 N-[2-[4-(2, 3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-[3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]propyl]-acetamid,
 N-[2-(3', 4' -Dimethoxybiphenyl-4-yl) propyl]-2-(2,5-dioximidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioximidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid,

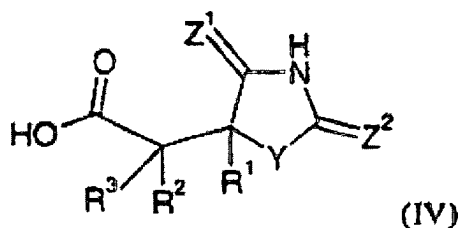
N-[2-(4'-Cyano-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(3-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-[5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(6-methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Fluorbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)phenyl]propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Methoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-[4-(1-Benzothien-2-yl)phenyl]propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(3'-Cyanobiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Fluor-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[3'-(methylthio)biphenyl-4-yl]propyl]-acetamid,
 N-[2-[4-(6-Methoxypyridin-3-yl)phenyl]propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(4'-Methoxy-3'-methylbiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-[4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)phenyl]propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[3'-(trifluormethoxy)biphenyl-4-yl]-acetamid,
 N-[2-(3', 4' -Dimethoxybiphenyl-4-yl)propyl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-chinolin-3-ylphenyl)propyl]-acetamid,
 N-[5-(4-Fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-[3-(Acetylamino)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Acetylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(1-Benzothien-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(3-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyanophenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Fluor-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-[3-(methylthio)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-[5-(6-Methoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[5-[3-(trifluormethoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-acetamid,
 N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[5-(4-Cyano-3-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-2-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-(trifluormethyl)phenoxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-(trifluormethoxy)phenoxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 N-[2-[4-(4-Chlorphenoxy)phenyl]ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-[4-(4-Acetylphenoxy)phenyl]ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(pyridin-3-yloxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-[(6-methoxypyridin-3-yl)oxy]phenyl]ethyl]-acetamid,
 N-[2-[4-(4-Cyanophenoxy)phenyl]ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-methylphenoxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]ethyl]-acetamid,
 N-(2-Biphenyl-4-yl-2-hydroxy-ethyl)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-methoxyethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 N-[2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-ethyl]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-N-methylacetamid,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yl)-N-[2-(4-phenylethynyl-piperidin-1-yl)ethyl]-acetamid,
 N-{2-[(4-Brombenzyl)oxy]ethyl}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-acetamid,
 2-(1,1'-Biphenyl-4-yl)-2-oxoethyl (2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)acetat,
 und pharmazeutisch annehmbare Salze und Solvate davon.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in Anspruch 1 definiert, welches Folgendes umfasst Umsetzen einer Verbindung der Formel



worin X, L und G² wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel



worin Y, Z¹, Z², R¹, R² und R³ wie in der Formel (I) definiert sind;
 und ggf. Bilden eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 beansprucht, in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie in Anspruch 12 beansprucht, welches das Mischen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, mit einem pharmazeutisch annehmbaren Adjuvans, Verdünnungsmittel oder Träger umfasst.

14. Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 beansprucht, zur Verwendung in der Therapie.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 beansprucht, bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung einer obstruktiven Lungenerkrankung.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei die obstruktive Lungenerkrankung Asthma oder chronische obstruktive Lungenerkrankung ist.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvates davon, wie in mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 beansprucht, bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustandes, die bzw. der durch MMP12 vermittelt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen