

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-527511

(P2004-527511A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4166	A 6 1 K 31/4166	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/422	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 512 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-573759 (P2002-573759)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成14年3月13日 (2002.3.13)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月16日 (2003.9.16)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000475		L A G
(87) 国際公開番号	W02002/074750		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成14年9月26日 (2002.9.26)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0100902-6	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年3月15日 (2001.3.15)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	0100903-4		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成13年3月15日 (2001.3.15)	(74) 代理人	100064610
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 メタロプロテイナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための、式(I)

[式中、XはNR1、O、Sから選択され；

BはCまたはCHであり；

Y1とY2は、独立にO、Sから選択され；

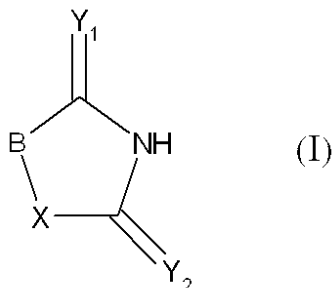
R1は、H、アルキル、ハロアルキルから選択される]の基を有する金属結合基を含むメタロプロテイナーゼ阻害化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルであって、該メタロプロテイナーゼ阻害化合物が金属結合基と 1 個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含み、該金属結合基が式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

X は、NR₁、O、S から選択され；

B は、C または CH であり、かつ 1 個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖が結合する点であり； 20

Y₁ と Y₂ は、O、S から独立に選択され；

R₁ は、H、アルキル、ハロアルキルから選択される]の基を有することを特徴とする、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 2】

式 (I) :

[式中、X が、NR₁ であり；

Y₁ および Y₂ の少なくとも一方が O であり；

R₁ が、H、(C₁ - 6)アルキル、またはハロ(C₁ - 6)アルキルである]の金属結合基を含む、請求項 1 に記載のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、または薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。 30

【請求項 3】

式 (I) の金属結合基が、-5 置換 1-H, 3-H-イミダゾリジン-2, 4-ジオンである、請求項 1 に記載のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 4】

1 もしくはそれ以上のマトリックス メタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態に使用するための、請求項 1 に記載のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。 40

【請求項 5】

MMP 12、MMP 9、MMP 13、MMP 8、MMP 3 から選択される、1 もしくはそれ以上の酵素が介在する疾患もしくは状態に使用するための、請求項 4 に記載のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

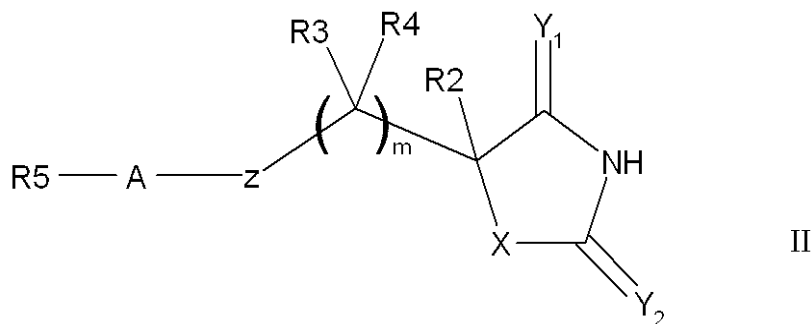
【請求項 6】

請求項 1 に記載のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルであって、該メタロプロテイナーゼ阻害化合物が、

(a) 式 II :

50

【化 2】



10

[式中、

Xは、NR 1、O、Sから選択され；

Y 1とY 2は、O、Sから独立に選択され；

Zは、O、S、SO、SO₂、SO₂N(R 6)、N(R 7)SO₂、N(R 7)SO₂N(R 6)から選択され；

mは、1または2であり；

Aは、直接結合、(C 1－6)アルキル、(C 1－6)ハロアルキル、またはN、O、S、SO、SO₂から選択されるヘテロ基を1個含むか、またはN、O、S、SO、SO₂から選択されるヘテロ基を2個含み、かつそれらが少なくとも2個の炭素原子によって隔られている(C 1－6)ヘテロアルキルから選択され；

20

R 1は、H、(C 1－3)アルキル、ハロアルキルから選択され；

R 2とR 3は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールアリール、アリールヘテロアリール、ヘテロアリールアリール、ヘテロアリールヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキルから選択され；

R 4は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、(C 1－3)アルキル、またはハロアルキルから選択され；

30

R 6は、H、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール、ヘテロアルキルヘテロアリール、アリールアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、アリールアリール、アリールヘテロアリール、ヘテロアリールヘテロアリールから選択され；

R 2とR 3とR 6は、それぞれ独立に、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、アルキルスルホン、ハロアルキルスルホン、アリールスルホン、アミノスルホン、N-アルキルアミノスルホン、N,N-ジアルキルアミノスルホン、アリールアミノスルホン、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、シアノ、スルホンアミノ、アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、アミジノ、N-アミノスルホンアミジノ、グアニジノ、N-シアノーグアニジノ、チオグアニジノ、2-ニトロエテン-1,1-ジアミン、カルボキシ、アルキルカルボキシ、ニトロ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上(好ましくは1個)の基で、任意に置換されており；

40

任意に、R 2とR 3が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、またはR 2とR 4が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

50

R 2 と R 6 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または
 R 3 と R 4 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または
 R 3 と R 6 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または
 R 4 と R 6 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成し；

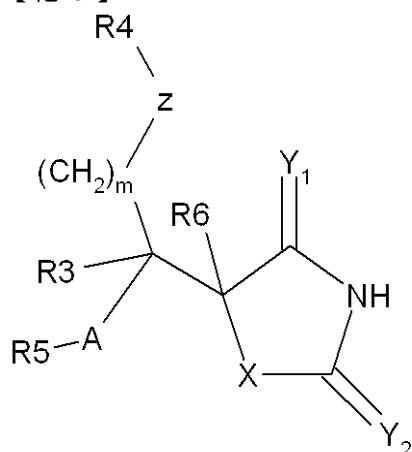
R 5 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールから選択される、1 個、2 個、もしくは 3 個の 7 個以下の環原子を有する環構造を含む単環式、二環式、または三環式の基であり、そしてそれぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシレート、アミノカルボキシ、N-アルキルアミノカルボキシ、N,N-ジアルキルアミノカルボキシ{ここで、何れの置換基におけるアルキルも、それ自身任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N-アルキルスルホンアミノ、N-アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、N-アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、N-アルキルアミノカルボキシ、N,N-ジアルキルアミノカルボキシ、カルバメートから選択される、1 個もしくはそれ以上の基で置換されている}から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって任意に置換されており；

R 5 が二環式もしくは三環式の基である時、それぞれの環構造は、直接結合、-O-、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)ハロアルキル、(C 1 - 6)ヘテロアルキル、(C 1 - 6)アルケニル、(C 1 - 6)アルキニル、スルホン、CO、NCO、CON、NH、S、C(OH)によって、次の環構造に結合しているか、もしくは次の環構造に縮合しており；

R 7 は、(C 1 - 6)アルキル、(C 3 - 7)シクロアルキル、(C 2 - 6)ヘテロアルキル、(C 2 - 6)シクロヘテロアルキルから選択される]の化合物；または

(b) 式 III：

【化 3】



III

[式中、

X は、NR 1、O、S から選択され；

Y 1 と Y 2 は、O、S から独立に選択され；

Z は、NR 2、O、S から選択され；

m は、0 または 1 であり；

A は、直接結合、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)アルケニル、(C 1 - 6)ハロアルキル、または N、O、S、SO、SO 2 から選択される 1 個のヘテロ基を含むか、または N、O、S、SO、SO 2 から選択される 2 個のヘテロ基を含み、かつそれらが少なくとも 2 個の炭素原子によって隔てられている (C 1 - 6)ヘテロアルキルから選択され；

R 1 は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

R 2 は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

R 3 と R 6 は、H、ハロゲン(好ましくは F)、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、アルキル-シクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル-シクロアルキル、ヘテロアルキル-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルキル-ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル-ヘテロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアルキル-アリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキル-ヘテロアリール、アリールアルキル、アリール-ヘテロアルキル、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、ビスアリール、アリール-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール、ビスヘテロアリール、3 から 7 個の環原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから独立に選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、アルキル(N-アルキル)アミノ、アルキル(N,N-ジアルキル)アミノ、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、アルキルアミド、アルキル(N-アルキル)アミド、アルキル(N,N-ジアルキル)アミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、チオール、スルホン、スルホンアミノ、アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、スルホンアミド、ハロアルキル スルホン、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホン、アリールスルホン、アミノスルホン、N-アルキルアミノスルホン、N,N-ジアルキルアミノスルホン、アルキルアミノスルホン、アリールアミノスルホン、シアノ、アルキルシアノ、グアニジノ、N-シアノ-グアニジノ、チオグアニジノ、アミジノ、N-アミノスルホン-アミジノ、ニトロ、アルキルニトロ、2-ニトロ-エテン-1,1-ジアミンから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の基によって、任意に置換されており；

R 4 は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、アミドアルキル、チオアルキルから選択され；

R 5 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、1 個、2 個、もしくは 3 個の 3 から 7 個の環原子を有する環構造を含む 単環式、二環式、もしくは三環式の基であって、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、チオール、チオアルキル、ヒドロキシ、アルキルカルボニル、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキル スルホン、アルキルスルホンアミド、ハロアルキル スルホン、アルキルアミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、カルボニル、カルボキシから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており、何れの置換基中のアルキルも、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホン、アルキルアミノスルホン、アルキルカルボキシレート、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボニル、カルボキシから独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されており；

R 5 が二環式もしくは三環式の基である時、各環構造は、直接結合、-O-、-S-、-NH-、(C 1-6)アルキル、(C 1-6)ハロアルキル、(C 1-6)ヘテロアルキル、(C 1-6)アルケニル、(C 1-6)アルキニル、スルホン、カルボキシ(C 1-6)アルキルによって、次の環構造に結合しているか、または次の環構造に縮合しており；

任意に、R 2 と R 4 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または

10

20

30

40

50

R 3 と R 6 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成する]の化合物の何れかである、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル。

【請求項 7】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物が、請求項 1 から 6 の何れかに記載された通りである、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、治療上効果的な量で温血動物に投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態の処置方法。

【請求項 8】

1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬の製造において、メタロプロテイナーゼ阻害化合物が請求項 1 から 6 の何れかに記載された通りである、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用。

10

【請求項 9】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物が請求項 1 から 6 の何れかに記載された通りである、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル、および薬学的に許容される担体を含む、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬組成物。

【請求項 10】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物が請求項 1 から 6 の何れかに記載された通りである、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステル、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、治療上効果的な量で温血動物に投与することを含む、メタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態を処置する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、メタロプロテイナーゼの阻害に有用な化合物の使用、特に治療薬としての医薬組成物の使用に関する。

【0002】

本発明の化合物は、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの阻害剤である。メタロプロテイナーゼは、近年急激にその数が増加しているプロテイナーゼ(酵素)のスーパーファミリーである。構造的および機能的な考察に基づいて、これらの酵素は、N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6 で記載されたように、ファミリーとサブファミリーに分類される。メタロプロテイナーゼの例は、コラゲナーゼ(MMP 1、MMP 8、MMP 13)、ゼラチナーゼ(MMP 2、MMP 9)、ストロメライシン(MMP 3、MMP 10、MMP 11)、マトリライシン(MMP 7)、メタロエラスターゼ(MMP 12)、エナメライシン(MMP 19)、MT-MMP(MMP 14、MMP 15、MMP 16、MMP 17)のような、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)；TNFコンバーターゼ(ADAM 10、TACE)のような、セクレターゼおよびシェダーゼを含むレプロリシン、アダマライシン、またはMDCファミリー；コラーゲン前駆体加工・処理プロテイナーゼ(PCP)のような酵素を含むアスタシン・ファミリー；およびアグリカナーゼのような他のメタロプロテイナーゼ、エンドセリンコンバーターゼファミリー、およびアンジオテンシンコンバーターゼファミリーを含む。

30

40

【0003】

メタロプロテイナーゼは、胎児の発育、骨形成、月経周期間の子宮の再構成のような、組織の再構成を含む、多血性の生理学的疾病過程に重要であると信じられている。これは、メタロプロテイナーゼが、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンのような広範囲のマトリックス基質の開裂を行い得ることに基づく。メタロプロテイナーゼはまた、腫瘍壊死因子(TNF)のような生物学的に重要な細胞の媒介物の加工・処理または分泌；

50

および親和性の低い I g E 受容体 C D 2 3 のような、生物学的に重要な膜タンパク質(より完全なリストは N. M. Hooper et al., (1997) Biochem J. 321:265-279 参照のこと)の翻訳後のタンパク質分解過程または切断において、重要であると信じられている。

【0004】

メタロプロテイナーゼは、多くの疾患もしくは状態に関連している。1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの活性の阻害は、これらの疾患もしくは状態、例えば：関節の炎症(特にリウマチ性関節炎、骨関節炎、痛風)、胃腸管の炎症(特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃炎)、皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)のような様々な炎症性およびアレルギー性疾患；腫瘍の転移または浸潤；骨関節炎のような細胞外マトリックスの無制御の分解；骨の再吸収性疾患(骨粗鬆症、ページェット病)；侵入性血管新生と関連した疾患；糖尿病、歯周病(歯肉炎など)と関連した、コラーゲンの再構築の亢進；角膜の潰瘍、皮膚の潰瘍、手術後の状態(結腸の吻口など)、皮膚の創傷治癒；中枢および末梢神経系の髄鞘を破壊する疾患(多発性硬化症など)；アルツハイマー病；再狭窄、アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患において観察される、細胞外マトリックスの再構成；喘息；鼻炎；および慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、十分有益であり得る。

【0005】

MMP 1 2 はまた、マクロファージ・エラスターゼまたはメタロエラスターゼとして知られており、これは初めに、マウスにおいて、Shapiroらによってクローニングされ[1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664]、そしてヒトにおいて、同じグループによって 1995年にクローニングされた。MMP-1 2 は、活性化されたマクロファージにおいて優先的に発現され、喫煙者由来の肺胞マクロファージから [Shapiro et al, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824]、そしてアテローム性硬化症の病変部における泡沫細胞中で [Matsumoto et al, 1998, Am J Pathol 153: 109]、分泌されることが示されている。COPDのマウスのモデルは、6月間、1日当たり2本、週6日 タバコの煙で負荷をかけたマウスをベースとしている。野生型のマウスは、該処置の後肺気腫にかかった。MMP 1 2 ノックアウトマウスが該モデルで試験した場合、肺気腫にほとんどかからなかった。このことは、MMP-1 2 がCOPDの病理変化におけるキーエンザイムであることを強く示している。COPD(肺気腫および気管支炎)におけるMMP 1 2 のようなMMPの役割は、Anderson and Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38 において論じられている。近年では、ヒトの頸動脈プラーク Kangavari において、喫煙がマクロファージの浸潤およびマクロファージに誘導されるMMP-1 2 の発現を増大させることが見出されている [Matetzky S, Fishbein MC et al., Circulation 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000]。

【0006】

MMP 1 3、またはコラゲナーゼ 3 は、胸部腫瘍から得た c D N A ライブラリーから初めてクローン化された [J. M. P. Freije et al., (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773]。広範囲の組織由来のRNAのPCR-RNA分析は、胸部繊維腺腫、正常もしくは休止乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺、耳下腺または乳癌細胞腺(T 4 7 - D、M C F - 7、Z R 7 5 - 1)では発見されなかったことから、MMP 1 3 の発現が胸部癌に限定されることを示した。観察の結果、MMP 1 3 は、形質転換した表皮のケラチン生成細胞 [N. Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250]、扁平上皮細胞癌 [N. Johansson et al., (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508]、および表皮細胞の腫瘍 [K. Airola et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]において検出された。これらの結果は、MMP 1 3 が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に胸部癌病変や、皮膚の発癌における悪性の上皮細胞成長において観測されるような、転移に関連している細胞外マトリックスの分解と、細胞-マトリックス相互作用に関与し得ることを示唆する。

【0007】

近年発表されたデータは、MMP 1 3 が、他の結合組織の入替え(turnover)に役割を果た

すことを示唆している。例えば、タイプIIコラーゲンの分解において、MMP 13の基質特異性と優先性に一致して [P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550]、MMP 13は、一次骨形成と骨格の再構築の間に [M. Stahle-Backdahl et al., (1997) Lab. Invest. 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397]; リウマチ性関節炎や骨関節炎のような破壊的関節疾患において [D. Wernicke et al., (1996) J. Rheumatol. 23:590-595; P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) Arthritis Rheum 40(8):1391-1399]; および人工股関節の無菌状態の緩和の間に [S. Imai et al., (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-710]、ある役割を果たすとの仮説が提示されている。MMP 13はまた、慢性的に炎症を起こしている歯肉組織の粘膜の上皮細胞に局在する [V. J. Uitto et al., (1998) Am. J. Pathol. 152(6):1489-1499] ことから、成人の慢性歯周炎および慢性的な損傷を受けているコラーゲン・マトリックスの再構成 [M. Vaalamo et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1):96-101] に関係している。

【0008】

MMP 9 (ゼラチナーゼ B; 92 kDa タイプ IV コラゲナーゼ; 92 kDa ゼラチナーゼ)は、始めに単離され、クローン化され、1989年に配列決定された、分泌性タンパク質である (S.M. Wilhelm et al., (1989) J. Biol Chem. 264(29): 17213-17221、訂正の発表 J. Biol Chem. (1990) 265(36): 22570)。MMP 9の近年のレビューは、このプロテアーゼについての詳細な情報と参考文献の、優れた情報源である: T.H. Vu and Z. Werb (1998) (Matrix Metalloproteinases (1998) W.C. Parks and R.P. Mecham 編 pp115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7)。下記の事項は、T.H. Vu & Z. Werb (1998) によるレビューから引用する。

【0009】

MMP 9の発現は、一般的に、トロホブラスト、破骨細胞、好中球、マクロファージを含む幾つかの細胞のタイプに制限される。しかし、それらの発現は、同じおよび他の細胞タイプにおいて、成長因子またはサイトカインに細胞が曝されることを含めて、幾つかのメディエータによって誘発される。これらは、しばしば炎症応答の発生に関するものと同じメディエータである。他の分泌されたMMPと同様に、MMP 9は、不活性な酵素前駆体として放出され、続いて切断され、酵素的に活性な酵素を形成する。この *in vivo* での活性化に要するプロテアーゼは、知られていない。活性なMMP 9と不活性な酵素のバランスは、さらに天然に生じたタンパク質である、TIMP-1 (メタロプロテイナーゼ-1の組織阻害剤)との相互作用によって調節される。TIMP-1は、MMP 9のC末端領域に結合し、MMP 9の触媒ドメインの阻害を引き起こす。MMP 9前駆体の誘発発現のバランス、前駆体の活性なMMP 9への切断、およびTIMP-1の存在が組み合わさって、局所に存在する触媒的に活性なMMP 9の量を決定する。タンパク質分解的に活性なMMP 9は、ゼラチン、エラスチン、および野生型のタイプ IV コラーゲンおよびタイプ V コラーゲンを含む基質を攻撃し; 野生型のタイプ I コラーゲン、プロテオグリカン、またはラミニンに対して活性を持たない。

【0010】

様々な生理学的な、および病理学的なプロセスにおいて、MMP 9の役割に関わるデータは増大している。生理学的な役割は、胚の着床の初期段階における、子宮の上皮を通じての胚のトロホブラストの浸潤; 骨の成長と発達における幾つかの役割; および炎症性の細胞の、血管から組織への移動を含む。

【0011】

MMP-9の放出は、酵素免疫アッセイを用いて測定され、別の集団からのものと比べて、処置していない喘息由来の体液およびAM上清において、有意に増加している [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17 (5):583-591]。また、増大したMMP 9発現は、特定の別の病状においても観測されている。そのことによって、MMP 9は、例えばCOPD、関節炎、腫瘍の転移、アルツハイマー病、多発性硬化症、急性の環状動脈症状、

10

20

30

40

50

例えば心筋梗塞などを引き起こすアテローム性硬化症におけるプラーク破裂、のような疾病過程において、MMP 9 が関係している。

【0012】

MMP-8 (コラゲナーゼ 2、好中球コラゲナーゼ)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの 53 kDa の酵素であり、好中球において優先的に発現される。近年の研究では、MMP-8 が、他の細胞、例えば骨関節炎の軟骨細胞においても発現されることが示されている [Shlopov et al, (1997) Arthritis Rheum, 40:2065]。好中球によって生産される MMP は、組織の再構成を引き起こし得、従って、MMP-8 をブロックすることは、例えば肺などの繊維性疾患において、また肺気腫のような破壊性疾患において、有益な効果を有する。MMP-8 はまた、骨関節炎において、増大するように制御されることが見出されており、このことは、MMP-8 をブロックすることが、該疾患において有益であり得ることも示している。 10

【0013】

MMP-3 (ストロメライシン-1)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの 53 kDa の酵素である。MMP-3 の活性は、炎症性歯肉から摘出された腺維芽細胞において、示されており [Uitto V. J. et al, (1981) J. Periodontal Res., 16:417-424]、酵素のレベルが歯肉疾患の重症度に関連している [Overall C. M. et al, (1987) J. Periodontal Res., 22:81-88]。MMP-3 はまた、様々な慢性の潰瘍において、基底ケラチノサイトによって生産されている [Saarialho-Kere U. K. et al, (1994) J. Clin. Invest., 94:79-88]。MMP-3 の mRNA およびタンパク質は、増殖しつつある表皮部位に当たる損傷末端から遠位で、基底ケラチノサイトの近くで検出された。MMP-3 は、従って、表皮の治療を妨げる。数人の研究者が、リウマチ性および骨関節炎の患者から得た滑液中で、コントロールに比べ、MMP-3 が一貫して高いことを示してる [Walakovits L. A. et al, (1992) Arthritis Rheum., 35:35-42; Zafarullah M. et al, (1993) J. Rheumatol., 20:693-697]。これらの研究は、MMP-3 の阻害剤が、細胞外マトリックスの分解を伴う疾患、リンパ球の浸潤による炎症を引き起こす疾患、または組織の機能に必要な構造的完全性を損なう疾患を処置すると考える基礎を提供する。 20

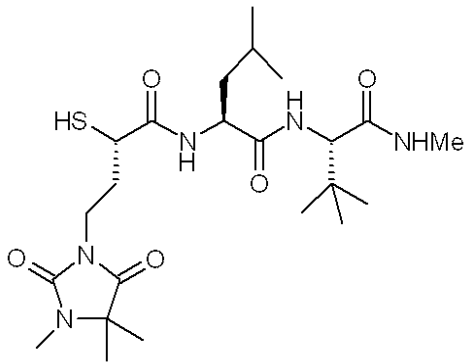
【0014】

メタロプロテイナーゼ阻害剤の幾つかは既知である (例えば Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282 による MMP 阻害剤のレビュー参照)。化合物の異なるクラスによって、様々なメタロプロテイナーゼを阻害するための活性と選択性の程度が異なり得る。 30

【0015】

Whittaker M. et al (1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776) は、広範囲の既知の MMP 阻害剤化合物をレビューしている。彼らは、有効な MMP 阻害剤が、亜鉛結合基もしくは ZBG (活性部位の亜鉛イオン (II) にキレートし得る官能基)、酵素のバックボーンと水素結合相互作用する少なくとも 1 つの官能基、および酵素のサブサイトと有効な van der Waals 相互作用を行う 1 もしくはそれ以上の側鎖を必要とすると述べている。既知の MMP 阻害剤における亜鉛結合基は、カルボン酸基、ヒドロキサム酸基、スルフヒドリル、またはメルカプトなどを含む。例えば、Whittaker M. et al らは、下記の MMP 阻害剤を検討している： 40

【化1】

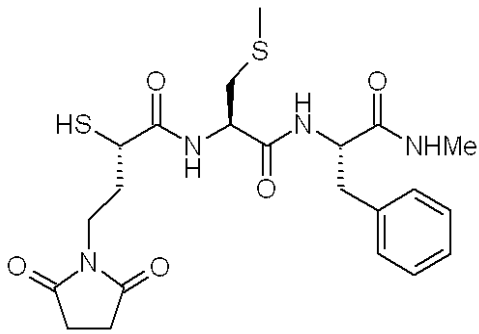


10

上記の化合物は、臨床的な開発に入った。該化合物は、メルカプトアシル亜鉛結合基、P1の位置でのトリメチルヒダントイニルエチル基、およびロイシニル-tert-ブチルグリシニルバックボーンを有する。

【0016】

【化2】

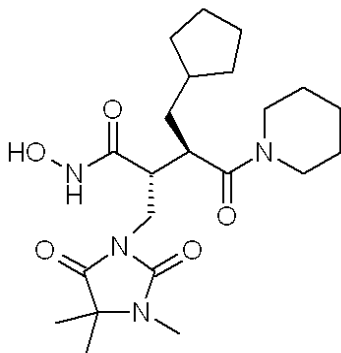


20

上記の化合物は、メルカプトアシル亜鉛結合基と、P1の位置にイミド基を有する。

【0017】

【化3】



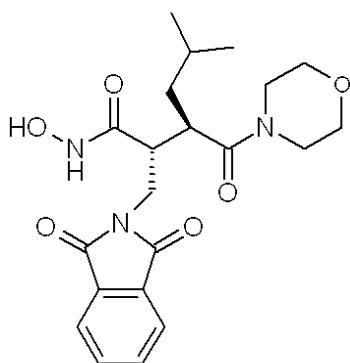
30

上記の化合物は、関節炎の処置のために開発された。該化合物は、非ペプチド性サクシニルヒドロキサメート亜鉛結合基、およびP1の位置にトリメチルヒダントイニルエチル基を有する。

40

【0018】

【化4】

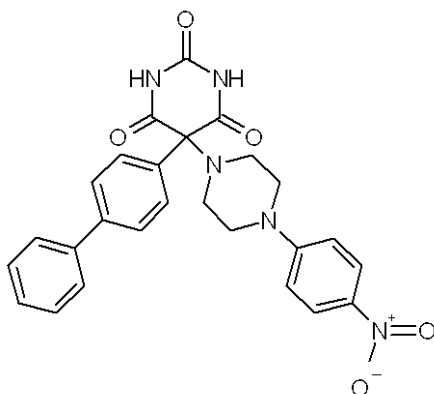
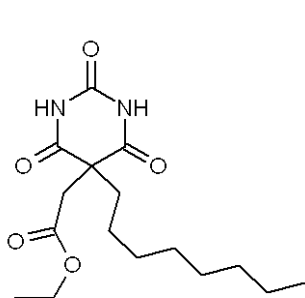


10

上記の化合物は、コラゲナーゼを阻害するフタルイミド誘導体である。該化合物は、非ペプチド性スクシニル ヒドロキサメート亜鉛結合基、および P 1 に環状イミド基を有する。Whittaker M. et al はまた、P 1 に環状イミド基を、そして様々な亜鉛結合基(スクシニルヒドロキサメート、カルボン酸、チオール基、リンをベースとした基)を有する別の MMP 阻害剤を検討している。

【0019】

【化5】



20

上記の化合物は、MMP 8 および MMP 9 のよい阻害剤であることが分かっている(国際特許出願 W09858925, W09858915)。これらは、ピリミジン-2,3,4-トリオン亜鉛結合基を有する。

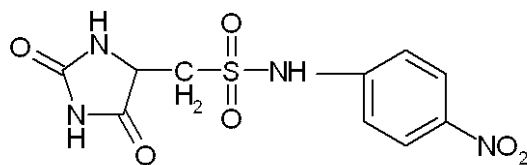
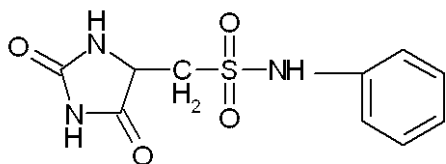
30

【0020】

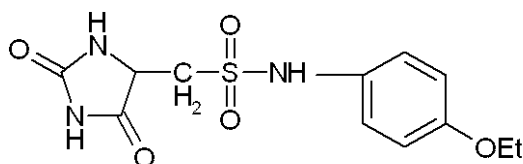
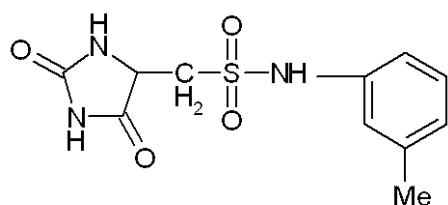
下記の化合物は、MMP 阻害剤として既知ではない。

Lora-Tamayo, M et al (1968, An. Quim64(6): 591-606) は、強力な抗がん剤として、下記の化合物の合成を記載している。

【化6】



40

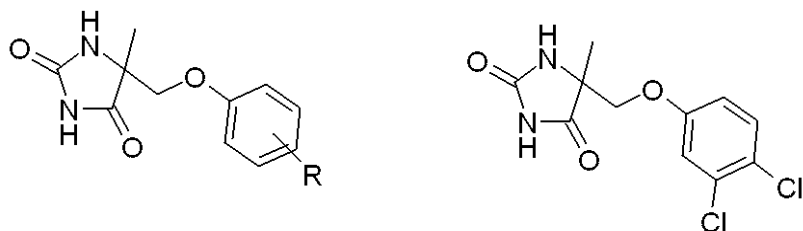


50

【0021】

チェコ特許第 151744 号(19731119) および第 152617 号(1974022) は、下記の化合物の合成と抗癌薬活性を記載している。

【化7】



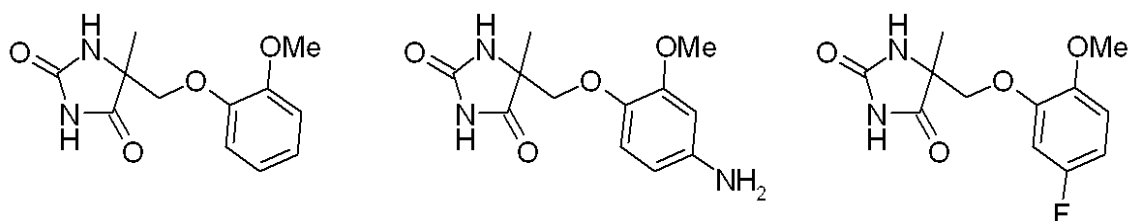
10

R= 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

【0022】

米国特許第 3529019 号(19700915) は、中間体として用いられる下記の化合物を記載している。

【化8】

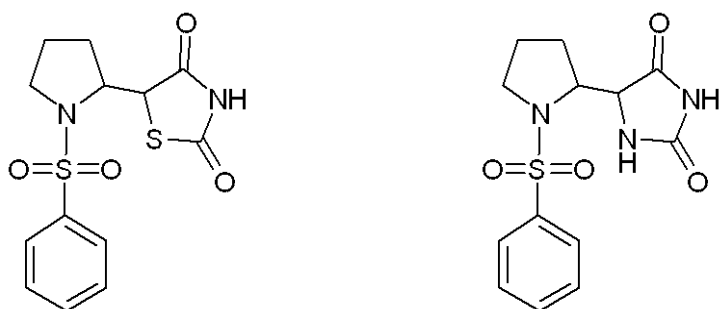


20

【0023】

PCT特許出願番号 W0 00/09103 は、下記の化合物(47頁表A、化合物番号81および83)を含む、視覚障害を処置するのに有用な化合物を記載している。

【化9】

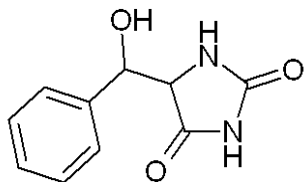


30

【0024】

日本特許第 5097814 号(1993) は、抗生物質の製造のための中間体として有用な化合物の製造方法を記載しており、該化合物は、式：

【化10】



40

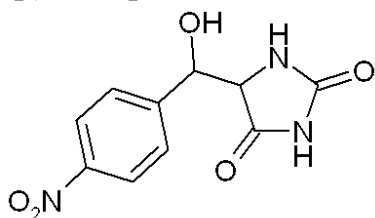
を有している。

【0025】

Morton et al (1993, J Agric Food Chem 41(1): 148-152) は、殺真菌性活性を有する化合物の製造を記載しており、該化合物は、式：

50

【化 1 1】

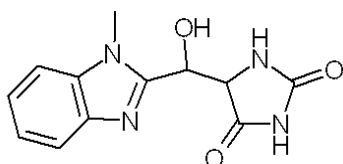


を有する。

【0026】

Dalgatov, D et al (1967, Khim. Geterotsikl. Soedin. 5:908-909) は、使用を提案することなく下記の化合物の合成を記載している。

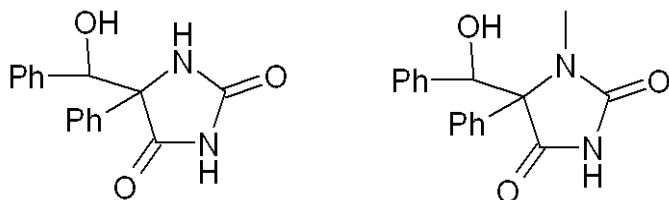
【化 1 2】



【0027】

Crooks, P et al (1989, J. Heterocyclic Chem. 26(4):1113-17) は、マウスにおいて、抗癌薬活性を試験された下記の化合物の合成を記載している。

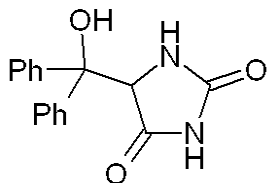
【化 1 3】



【0028】

Gramain, J.C et al (1990) Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 109:325-331) は、下記の化合物の合成を記載している。

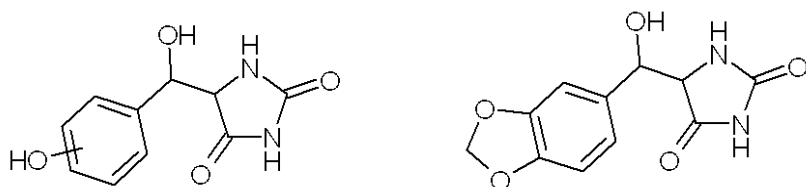
【化 1 4】



【0029】

日本特許第 63079879 号(1988) は、重要なアミノ酸の合成の途中の中間体の合成方法を記載している。下記の化合物を出発物質として用いられている。

【化 1 5】



【0030】

10

20

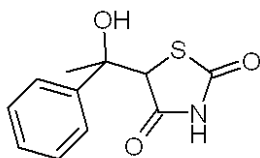
30

40

50

Wolfe, J et al (1971, Synthesis6:310-311) は、使用を提案することなく、

【化 1 6】



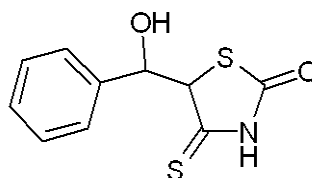
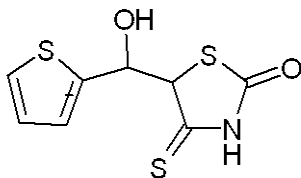
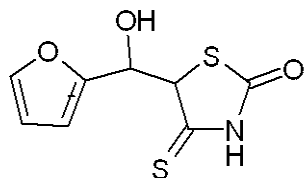
の化合物の合成を記載している。

【0031】

Moharram et al (1983, Egypt J. Chem.26:301-11)は、下記の化合物を記載している。

10

【化 1 7】

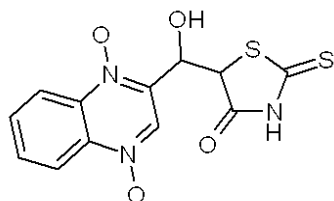


【0032】

ハンガリー特許第 26403 号(1983) は、下記の化合物の合成および食品添加物としての使用を記載している。

20

【化 1 8】



【0033】

我々は、メタロプロテイナーゼ阻害剤として作用し、かつヒトもしくは動物の身体の治療的処置方法に使用するために、治療薬として用いられ得る、新しいクラスの化合物を見出している。特に、我々は、該化合物が強力なMMP阻害剤であり、有益な効力、選択性、および／または薬物動態学的特性を有する望ましい活性プロファイルを有することを有することを見出している。該化合物は、既知のメタロプロテイナーゼ阻害剤において見出されていない金属結合基を有する。

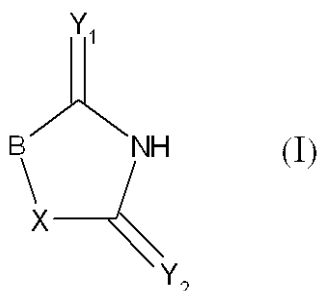
30

【0034】

第1の態様において、本発明は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは in vivo で加水分解され得るエステルであって、該メタロプロテイナーゼ阻害化合物が金属結合基と 1個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含み、該金属結合基が式(I)：

40

【化 1 9】



50

[式中、

Xは、NR 1、O、Sから選択され；

Bは、CまたはCHであり、かつ1個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖が結合する点であり；

Y 1とY 2は、O、Sから独立に選択され；

R 1は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

上記の何れのアルキルも、直鎖もしくは分枝であり；

上記の何れのアルキルも、好ましくは(C 1－7)アルキルであり、最も好ましくは(C 1－6)アルキルである]の基を有することを特徴とする、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは in vivo で加水分解され得るエステルを提供する。

10

【0035】

式(I)の金属結合基において、好ましくは、

Xは、NR 1であり；

Y 1およびY 2の少なくとも一方がOであり；

特にY 1およびY 2の両方がOであり；

R 1は、H、(C 1－6)アルキル、またはハロ(C 1－6)アルキルであり；

特にR 1は、H、(C 1－4)アルキル、またはハロ(C 1－4)アルキルであり；

最も特定のには、R 1は、H、(C 1－3)アルキル、またはハロ(C 1－3)アルキルであり；

20

特にR 1は、Hまたはアルキルであり；

最も特定のにはR 1はHである。

【0036】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、メタロプロテイナーゼ(例えばMMPの1つ)の活性を阻害する化合物である。非限定的な実施例によって、阻害化合物は、in vitro において、0.1－10000nMの範囲のIC₅₀を示し得、好ましくは0.1－1000nMのIC₅₀を示し得る。

【0037】

金属結合基は、酵素の活性部位中の金属イオンに結合し得る官能基である。例えば、金属結合基は、MMP阻害剤中の亜鉛結合基であり、活性部位の亜鉛(II)イオンに結合する。

30

式(I)の金属結合基は、5員環構造をベースとし、好ましくはヒダントイン基であり、最も好ましくは、5位で置換された1-H, 3-H-イミダゾリジン-2, 4-ジオンである。

【0038】

式(I)の金属結合基は、1個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖と結合している。官能基もしくは側鎖は、それぞれ、直鎖、分枝、および／または環系を含み得る。少なくとも1個の官能基もしくは側鎖(好ましくは官能基)は、メタロプロテイナーゼ・バックボーンと水素結合相互作用をするべきであり、そして少なくとも1個の官能基もしくは側鎖(好ましくは1個もしくはそれ以上の側鎖)は、酵素のサブサイトと、有効な van der Waals 相互作用をするべきである。適切な基 および／または側鎖は、得られる化合物がメ

40

【0039】

式(I)の金属結合基を有するメタロプロテイナーゼ阻害剤、またはその塩もしくはエステルは、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置方法に使用され得る。我々は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示している。メタロプロテイナーゼ阻害剤における上記のそれぞれの適応は、本発明の独立かつ特定の具体的態様を表している。特に、我々は、1もしくはそれ以上のMMP類、好ましくはMMP 12 および／または MMP 9 および／または MMP 13 および／または MMP 8 および／または MMP 3が介在する疾患もしくは状態の処置における使用；特に、MMP 12 またはMMP 9が介在する疾患もしくは状態の処置における使用；

50

最も特定のには、MMP 1 2 が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示している。

【0040】

さらなる態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、治療上効果的な量で温血動物に投与することを含む、メタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態を処置する方法であって、該メタロプロテイナーゼ阻害化合物が金属結合基 および1個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含み、該金属結合基が上記の式(I)の基を有することを特徴とする、メタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態を処置する方法を提供する。

10

【0041】

特に、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、1もしくはそれ以上のMMP類、好ましくはMMP 1 2 および／または MMP 9 および／または MMP 1 3 および／または MMP 8 および／または MMP 3 が介在する疾患もしくは状態；特にMMP 1 2 またはMMP 9 が介在する疾患もしくは状態；最も特定のにはMMP 1 2 が介在する疾患もしくは状態である。

【0042】

さらなる態様において、本発明は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬の製造における、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエ

20

【0043】

特に、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、1もしくはそれ以上のMMP類、好ましくはMMP 1 2 および／または MMP 9 および／または MMP 1 3 および／または MMP 8 および／または MMP 3 が介在する疾患もしくは状態；特にMMP 1 2 またはMMP 9 が介在する疾患もしくは状態；最も特定のにはMMP 1 2 が介在する疾患もしくは状態である。

【0044】

メタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態(メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態)は、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節炎(例えばリウマチ性関節炎や骨関節炎)、アテローム性硬化症および再狭窄、癌、浸潤および転移、組織破壊を伴う疾患、人工股関節の弛み、歯周病、繊維性疾患、梗塞および心臓病、肝臓繊維症および腎臓繊維症、子宮内膜症、細胞外マトリックスの破壊に関する疾患、心不全、大動脈瘤、CNS 関連疾患、例えばアルツハイマー病や多発性硬化症(MS)など、および血液疾患を含む。

30

【0045】

本発明に従って使用するためのメタロプロテイナーゼ阻害化合物は、薬学的に許容され得る塩として提供してもよい。これらは、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、およびリン酸や硫酸と形成される塩を含む。別の態様において、適切な塩は、塩基性塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、例えばトリエチルアミンなどの有機アミン塩である。

40

【0046】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物はまた、*in vivo* で加水分解されるエステルとして提供してもよい。これらは、ヒトの体内で加水分解されて親化合物となる、薬学的に許容され得るエステルである。該エステルは、例えば試験動物に、試験する化合物を静脈に投与し、次に試験動物の体液を調べることによって同定し得る。適切な *in vivo* で加水分解され得るカルボキシのエステルは、メトキシメチルを含み、ヒドロキシのエステルは、ホル

50

ミルおよびアセチル、特にアセチルを含む。

【0047】

本発明のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはその *in vivo* で加水分解し得るエステルを、ヒトを含む哺乳類の治療的処置(予防的処置を含む)に使用するためには、通常、医薬組成物として標準的な製薬手段に従って製剤される。

【0048】

従って、別の態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容され得る塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容され得る担体を含む、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬組成物を提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、金属結合基と、1 個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含み、金属結合基が上記の式(I)を有することを特徴とする。

10

【0049】

該医薬組成物は、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置において、ヒトもしくは動物の体の治療的処置方法に用いられる。メタロプロテイナーゼ阻害剤における上記のそれぞれの適応は、本発明の独立かつ特定の具体的態様を表す。特に、我々は、1 もしくはそれ以上のMMP類、好ましくはMMP12 および／または MMP9 および／または MMP13 および／または MMP8 および／または MMP3 が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を；特にMMP12 またはMMP9 が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を；最も特別にはMMP12 が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示する。特定の疾患もしくは状態は、上記の疾患もしくは状態を含む。

20

【0050】

本発明は、さらに、温血動物に、治療上効果的な量の医薬組成物を、投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態の処置方法を提供する。該医薬組成物は、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容され得る担体を含む。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、金属結合基および1 個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含み、金属結合基が上記の式(I)を有することを特徴とする。

30

【0051】

特に、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、1 もしくはそれ以上のMMP類、好ましくはMMP12 および／または MMP9 および／または MMP13 および／または MMP8 および／または MMP3 が介在する疾患もしくは状態；特にMMP12 またはMMP9 が介在する疾患もしくは状態；最も特定のにはMMP12 が介在する疾患もしくは状態である。

【0052】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾患もしくは状態に対して、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、腔、または直腸への投薬による、または吸入による等の、標準的な方法で投薬し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル、水溶液または油溶液、懸濁液、乳剤、クリーム、軟膏、ゲル、鼻用スプレー、坐薬、微粉碎した粉末、または吸入用エアゾールの形態で、および非経腸(静脈、筋肉、または点滴)の使用のための、滅菌処理した水溶液または油溶液または懸濁液、または滅菌処理した乳剤の形態で、当業界で既知の方法によって処方され得る。

40

【0053】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物に加え、本発明の医薬組成物はまた、上記の1 またはそれ以上の疾患もしくは状態を処置する際に、重要な1 個またはそれ以上の薬理学的薬剤を含んでもよく、またはそれと共に(同時または連続して)投薬してもよい。

【0054】

本発明の医薬組成物は、通常ヒトに投与され、例えば一日の用量、0.5 から 75 mg/kg

50

体重(好ましくは0.5から30 mg/kg体重)が服用される。1日の用量は、必要があれば分割して服用されてもよく、投与を受けた本化合物の正確な量と投与経路は、当業界で既知の方針に従って、処置すべき患者の体重、年齢、性別に依存し、かつ処置すべき特定の疾患もしくは状態に依存する。

典型的な単位投与系は、約1 mgから500 mgの本発明の化合物を含む。

【0055】

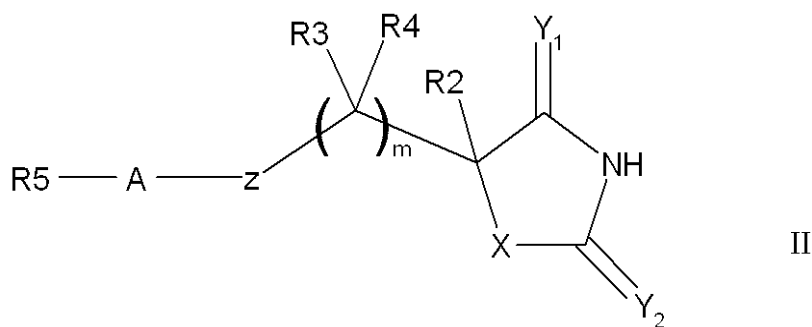
本発明で使用するためのメタロプロテイナーゼ阻害化合物は、以下の式 II および III の化合物を含む。式 II および III のメタロプロテイナーゼ阻害化合物(およびその塩もしくはエステル、およびその医薬組成物)は、特に、1もしくはそれ以上のMMPが介在する疾患もしくは状態の処置に、特に有用である。これらは、MMP 12 および/または MMP 9 および/または MMP 13 および/または MMP 8 および/または MMP 3 が介在する疾患もしくは状態の処置に、特に有用である。最も特定のには、MMP 12 が介在する疾患もしくは状態の処置に有用である。特定の疾患もしくは状態は、上記の疾患もしくは状態を含む。

10

【0056】

式 II:

【化20】



20

[式中、

Xは、NR1、O、Sから選択され；

Y1とY2は、O、Sから独立に選択され；

Zは、O、S、SO、SO₂、SO₂N(R6)、N(R7)SO₂、N(R7)SO₂N(R6)から選択され；

30

mは、1または2であり；

Aは、直接結合、(C1-6)アルキル、(C1-6)ハロアルキル、またはN、O、S、SO、SO₂から選択されるヘテロ基を1個含むか、またはN、O、S、SO、SO₂から選択されるヘテロ基を2個含み、かつそれらが少なくとも2個の炭素原子によって隔てられている(C1-6)ヘテロアルキルから選択され；

R1は、H、(C1-3)アルキル、ハロアルキルから選択され；

R2とR3は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキル-ヘテロアリール、ヘテロアルキル-アリール、ヘテロアルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキル、アリール-ヘテロアルキル、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、アリール-アリール、アリール-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール、ヘテロアリール-ヘテロアリール、シクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、アルキル-シクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキルから選択され；

40

R4は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、(C1-3)アルキル、またはハロアルキルから選択され；

R6は、H、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキル-ヘテロアリール、ヘテロアルキル-アリール、ヘテロアルキル-ヘテロアリール、アリールアルキル、アリール-ヘテロアルキル、ヘテロア

50

リール-アルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、アリール-アリール、アリール-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール、ヘテロアリール-ヘテロアリールから選択され；

R 2 と R 3 と R 6 は、それぞれ独立に、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、アルキルスルホン、ハロアルキルスルホン、アリールスルホン、アミノスルホン、N-アルキルアミノスルホン、N,N-ジアルキルアミノスルホン、アリールアミノスルホン、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、シアノ、スルホンアミノ、アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、アミジノ、N-アミノスルホン-アミジノ、グアニジノ、N-シアノ-グアニジノ、チオグアニジノ、2-ニトロエテン-1,1-ジアミン、カルボキシ、アルキル-カルボキシ、ニトロ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上(好ましくは1個)の基で、任意に置換されており；

任意に、R 2 と R 3 は、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 2 と R 4 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 2 と R 6 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 3 と R 4 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 3 と R 6 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 4 と R 6 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成し；

R 5 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールから選択される、1個、2個、もしくは3個の7個以下の環原子を有する環構造を含む単環式、二環式、または三環式の基であり、そしてそれぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシレート、アミノカルボキシ、N-アルキルアミノ-カルボキシ、N,N-ジアルキルアミノ-カルボキシ{ここで、何れの置換基におけるアルキルも、それ自身任意に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N-アルキルスルホンアミノ、N-アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、N-アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、N-アルキルアミノカルボキシ、N,N-ジアルキルアミノカルボキシ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上の基で置換されている}から独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって任意に置換されており；

R 5 が二環式もしくは三環式の基である時、それぞれの環構造は、直接結合、-O-、(C 1-6)アルキル、(C 1-6)ハロアルキル、(C 1-6)ヘテロアルキル、(C 1-6)アルケニル、(C 1-6)アルキニル、スルホン、CO、NCO、CON、NH、S、C(OH)によって、次の環構造に結合しているか、もしくは次の環構造に縮合しており；

R 7 は、(C 1-6)アルキル、(C 3-7)シクロアルキル、(C 2-6)ヘテロアルキル、(C 2-6)シクロヘテロアルキルから選択され；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基(ヘテロ基は、ヘテロ原子またはヘテロ原子群である)を含むヘテロ原子置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリールも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基を含み；

上記の何れのアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルも、直鎖もしくは分枝であり；別記しない限り、上記の何れのアルキルも、好ましくは(C 1-7)アルキルであり、最も好ましくは(C 1-6)アルキルである]の化合物。

10

20

30

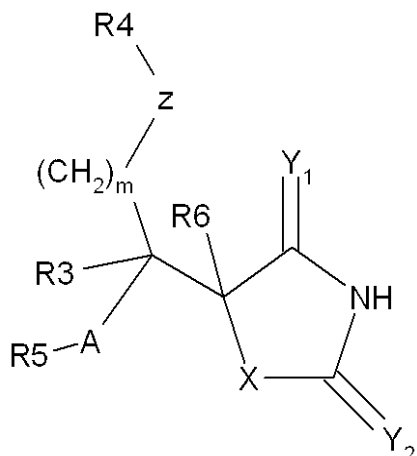
40

50

【0057】

式 III:

【化21】



III

10

[式中、

Xは、NR1、O、Sから選択され；

Y1とY2は、O、Sから独立に選択され；

Zは、NR2、O、Sから選択され；

mは、0または1であり；

Aは、直接結合、(C1-6)アルキル、(C1-6)アルケニル、(C1-6)ハロアルキル、またはN、O、S、SO、SO2から選択される1個のヘテロ基を含むか、またはN、O、S、SO、SO2から選択される2個のヘテロ基を含みかつそれらが少なくとも2個の炭素原子によって隔てられている(C1-6)ヘテロアルキルから選択され；

R1は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

R2は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

R3とR6は、H、ハロゲン(好ましくはF)、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、アルキル-シクロアルキル、アルキル-ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル-シクロアルキル、ヘテロアルキル-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルキル-ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、ヘテロシクロアルキル-ヘテロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアルキル-アリール、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキル-ヘテロアリール、アリールアルキル、アリール-ヘテロアルキル、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、ビスアリール、アリール-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール、ビスヘテロアリール、3から7個の環原子を含むシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから独立に選択され、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルアミノ、アルキル(N-アルキル)アミノ、アルキル(N,N-ジアルキル)アミノ、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、アルキルアミド、アルキル(N-アルキル)アミド、アルキル(N,N-ジアルキル)アミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、チオール、スルホン、スルホンアミノ、アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、スルホンアミド、ハロアルキルスルホン、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホン、アリールスルホン、アミノスルホン、N-アルキルアミノスルホン、N,N-ジアルキルアミノスルホン、アルキルアミノスルホン、アリールアミノスルホン、シアノ、アルキルシアノ、グアニジノ、N-シアノ-グアニジノ、チオグア

20

30

40

50

ニジノ、アミジノ、N-アミノスルホン-アミジノ、ニトロ、アルキルニトロ、2-ニトロ-エテン-1,1-ジアミンから独立に選択される、1個もしくはそれ以上の基によって、任意に置換されており；

R4は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、アミドアルキル、チオアルキルから選択され；

R5は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、1個、2個、もしくは3個の3から7個の環原子を有する環構造を含む単環式、二環式、もしくは三環式の基であって、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、チオール、チオアルキル、ヒドロキシ、アルキルカルボニル、ハロアルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルスルホン、アルキルスルホンアミド、ハロアルキルスルホン、アルキルアミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、カルボニル、カルボキシから独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており、何れの置換基中のアルキルも、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホン、アルキルアミノスルホン、アルキルカルボキシレート、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、アルキルカルバメート、アルキルカルボアミド、アルコキシ、ハロアルコキシ、カルボニル、カルボキシから独立に選択される、1個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されており；

R5が二環式もしくは三環式の基である時、各環構造は、直接結合、-O-、-S-、-NH-、(C1-6)アルキル、(C1-6)ハロアルキル、(C1-6)ヘテロアルキル、(C1-6)アルケニル、(C1-6)アルキニル、スルホン、カルボキシ(C1-6)アルキルによって、次の環構造に結合しているか、または次の環構造に縮合しており；

任意に、R2とR4は、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R3とR6は、結合して7個以下の環原子を含む環を形成し；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基(ヘテロ基は、ヘテロ原子またはヘテロ原子群である)を含むヘテロ原子置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリールも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基を含み；

上記の何れのアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルも、直鎖もしくは分枝であり；別記しない限り、上記の何れのアルキル基も、好ましくは(C1-7)アルキルであり、最も好ましくは(C1-6)アルキルである]の化合物。

【0058】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物における特定の置換基と置換基の数は、立体的に望ましくない組合せを避けるように選ばれることが理解されるであろう。

各々の例示された化合物は、本発明の特定かつ独立の態様である。

【0059】

該化合物に光学活性な中心が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の光学活性形と、それらの組み合わせ、および対応するラセミ体を開示している。ラセミ体は、既知の方法(Advanced Organic Chemistry: 第3版: 著者 J. March, p104-107 参照)、例えば、便宜な光学活性補助分子種を有するジアステレオマー誘導体を形成した後、分離し、さらに該補助分子種を切断することを含む方法を用いて個々の光学活性形に分離され得る。

【0060】

本発明による化合物は、1個またはそれ以上の不斉に置換された炭素原子を含み得ることが理解されるであろう。式Iまたは式IIの化合物における1個またはそれ以上の不斉中心(キラル中心)の存在は、立体異性体を生じ得、各々の場合において、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む全ての立体異性体と、ラセミ体を含むその混合物

に及ぶと理解されるべきである。

【0061】

本発明の化合物に互変異性体が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の互変異性体の形態とこれらの組み合わせを開示する。

【0062】

本発明は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための、メタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、式 II の化合物、または式 III の化合物である。

【0063】

本発明は、さらに、温血動物に、治療上効果的な量のメタロプロテイナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態を処置する方法を提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、式 II の化合物、または式 III の化合物である。

10

【0064】

さらなる態様において、本発明は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬の製造における、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルの使用を提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、式 II の化合物、または式 III の化合物である。

20

【0065】

別の態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容される担体を含む、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための医薬組成物を提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、式 II の化合物、または式 III の化合物である。

【0066】

別の態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ阻害化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、治療上効果的な量で温血動物に投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態を処置する方法を提供する。該メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、式 II の化合物、または式 III の化合物である。

30

【0067】

式 II の化合物の製法

式 II の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを、下記の(a)から(h)に記載された方法によって製造し得る。関連の出発物質の多くが、市販されているか、または別の方法で入手可能であるか、または既知の方法によって合成され得るか、または科学文献中に見出され得ることは、評価されるであろう。

40

【0068】

式 II の化合物は、実施例 1 から 23 で例示されている。式中、Z が、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ 、 $\text{N}(\text{R}7)\text{SO}_2$ 、 $\text{N}(\text{R}7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ から選択される化合物は、実施例 1 から 5 に示されている。式中、Z が SO 、 SO_2 から選択される化合物は、実施例 6 から 20 に示されている。式中、Z が、O、S から選択される化合物は、実施例 21 から 23 に示されている。

【0069】

(a) 式 II [式中、Y1 と Y2 は それぞれ O であり、Z は $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ であり、A は直接結合であり、X は NR1 であり、R1 は H であり、R2 は H であり、m は 1 であり、R3 は H であり、R4 は H であり、そして R5 と R6 は式 II で定義した通りである] の化

50

合物を、スキーム 1 に従って製造し得る。

【0070】

R 6 が H である場合、式 IV の N^1 - BOC - D - ジアミノプロピオン酸誘導体を、塩基性媒体中で、適切な式 V の塩化スルホニルと反応させ、式 VI のスルホンアミドを形成する。酸性媒体中で脱保護し、シアン化カリウムと反応させ、相当する尿素を形成し、最後に酸性媒体中で環化し、式 II の化合物を得る。

【0071】

R 6 がアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、および n - ブチルである場合、式 IV の N^2 アルキル - N^1 - BOC - D - ジアミノプロピオン酸を、Andruszkiewics, R.: Pol.J.Chem, 62,257, (1988) に従って製造した。

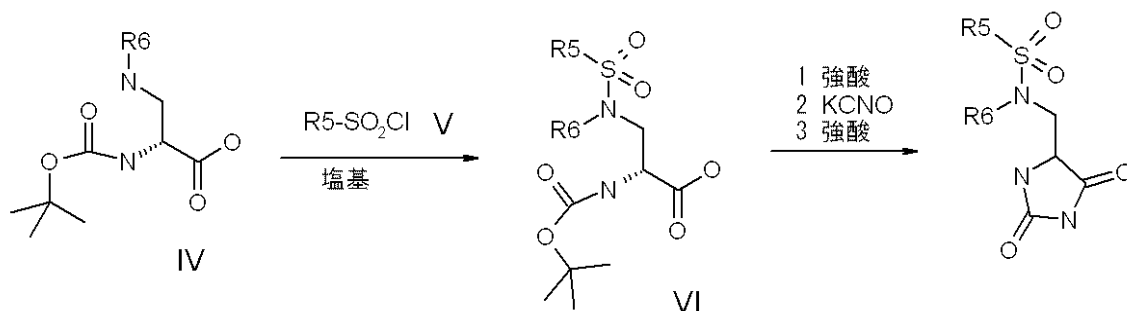
10

【0072】

R 6 が任意に置換されたベンジル、メチルベンジル、メチルピリジル、メチルヘテロアリールである場合、式 IV の N^2 - 置換アミノ酸を、Helv.Chim.Acta, 46,327, (1963) に従って製造した。

【化 2 2】

スキーム 1



20

【0073】

IV から VI への反応を、好ましくは、適切な溶媒中で、任意に塩基の存在下で、1 から 24 時間、環境温度から還流温度で行う。好ましくは、溶媒、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはジクロロメタンを、塩基、例えばトリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、または炭酸アルカリ金属塩などと共に、環境温度で、反応時間 2 - 16 時間で、またはクロマトグラフィーもしくは分光学的方法によって検出される反応の完了に到るまで行う。式 V の塩化スルホニルと、様々な第 2 級アミンとの反応は、以前に文献に記載されており、そして条件のバリエーションは、当業者に明らかであろう。様々な式 V の化合物は、市販されているか、またはその合成が文献に記載されている。式 VI の特定の誘導体を、当業者によって、既知の方法に従って作り得る。

30

【0074】

(b) 式 II [式中、Y 1 と Y 2 は、それぞれ O であり、Z は $SO_2N(R 6)$ であり、R 6 は H であり、A は直接結合であり、X は $NR 1$ であり、R 1 は H であり、m は 1 であり、そして R 2、R 3、R 4、および R 5 は、式 II で定義した通りである] の化合物を、スキーム 1 に従って製造する。

40

【0075】

式中、R 2 は H であり、R 3 は H であり、そして R 4 はアルキルまたはアリールである化合物を、相当する式 VII の BOC - N - 保護 α - アミノアルデヒドから出発して、Fehrentz, JA, Castro, B.; Synthesis, 676, (1983) に従って製造し得る。

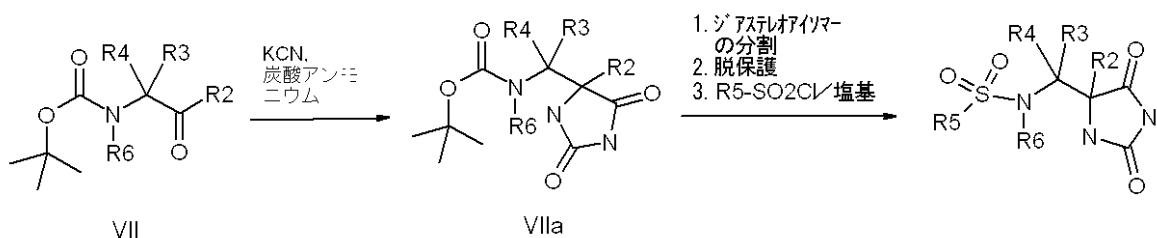
【0076】

式中、R 2 はアルキルまたはアリールであり、R 3 は H であり、そして R 4 はアルキルまたはアリールである化合物を、相当する式 VII の BOC - N - 保護 α - アミノケトンから出発して、スキーム 2 に示したように製造し得る。BOC - N - 保護 α - アミノケトンを、Nahm, S, Weinreb, SM: Tetrahedron Lett. 22, 3815, (1981) に従って、任意に R 6 が

50

Hではない場合は、Shuman, Robert T. US 4448717 A 19840515 に従って製造し得る。

【化 2 3】
スキーム 2



10

【0077】

式 VII の化合物を、シアン化アルカリ および炭酸アンモニウムと反応させ (Strecker reaction)、相当する式 VIIa のヒダントインを得る。何れかの 3 つの残りの合成段階：

- ・式 VIIa のカルバメートをシリカゲルクロマトグラフィーで；
- ・式 II のスルホンアミド化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで；
- ・アミノ中間体を脱保護した後結晶化によって；

の後に、ジアステレオアイソマーを、任意に分割し得る。アミン中間体は、任意に、上記の (a) におけるスルホニル化で記載されたように、塩基性媒体中で、直接 式 V の塩化スルホニルとのカップリングに用いられ、式 II の化合物を形成する。

20

【0078】

式 VII から VIIa への反応は、好ましくは密閉されたスチール容器中で、水性のアルコール溶媒で、90-130℃で、3-16時間 またはクロマトグラフィーによって、もしくは分光学的方法で検出される際に反応の完了に達するまで行う。1-4倍(好ましくは1-2当量)過剰のシアン化物塩、および2-6倍(好ましくは4-6当量)過剰の炭酸アンモニウムで処理し、式 VIIa のヒダントインを得る。スキーム 1 における脱保護とスルホニル化で、式 II の化合物を得る。

【0079】

式 VII のアミノアルデヒドまたはケトンと、その保護された誘導体は、市販されており、そして別の方法で、式 VII の α-アミノアルデヒドとケトンとなる。式 VIIa の特定の誘導体は、当業者によって、既知の方法に従って製造され得る。

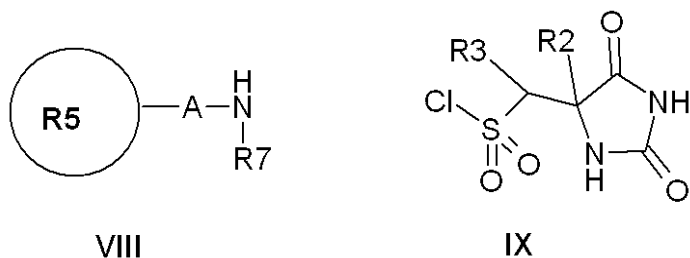
30

【0080】

(c) 式 II [式中、Y1とY2は、それぞれOであり、XはNR1(R1=H)であり、Z=N(R7)SO2であり、m=1、R4=H、そしてR2、R3、R5、およびR7は、式 II で定義した通りである]の化合物は、式 VIII [式中、R2、R3、R5、R7、およびAは、式 II で記載した通りである]の化合物を、式 IX の塩化スルホニルと、極性非プロトン性溶媒中で、例えばTHFもしくはDMF中で、塩基、例えば炭酸アルカリもしくは第3級アルキルアミンもしくはポリマー性アミンの存在下で、反応させることによって製造され得る。

【化 2 4】

40



【0081】

式 VIII のアミンは、文献中で周知であり、そして膨大な工業品から入手可能である。式

50

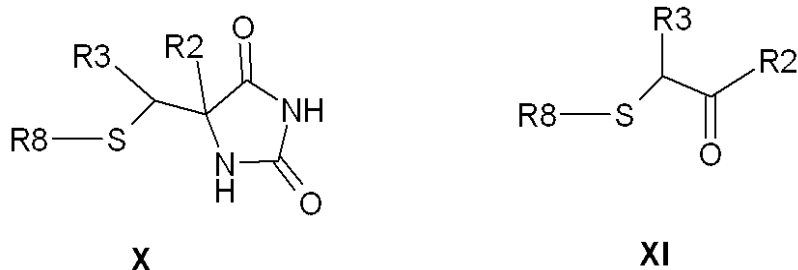
VIII の化合物の特定の新しいバリエーションは、当業者によって既知の方法に従って作られ得る。式 IX の塩化スルホニルは、式 X [式中、R₈ は、例えば水素、イソプロピル、ベンジル、またはスルフィドなどの基であるか、または式 X が対称的なジスルフィドを含むように、スルフィドである] のスルフィドもしくはジスルフィドの塩素酸化によって、製造され得る。

【0082】

式 X のスルフィドは、システインもしくはシスチン (R₂、R₃ = H) と、それらのエステルから、シアン化アルカリと強酸の、例えばシアン化カリウムと塩酸などの連続的な処理によって製造され得る。あるいは、式 X のスルフィドは、式 XI のケトン、上記の (a) の VII から VIIa への変換で記載された条件で行うことによって製造され得る。

10

【化25】

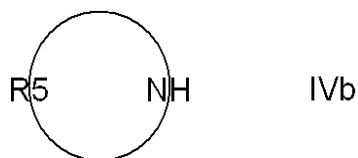


【0083】

20

(d) 式 II [式中、Y₁ と Y₂ は、それぞれ O であり、Z は S O₂ であり、R₂ は式 II で定義した通りであり、A は直接結合であってかつ R₅ は Z へ直接結合した窒素を含むか、または A は (C₁ - C₆) N-アルキルである] の化合物は、式 IVb:

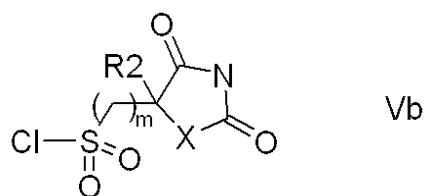
【化26】



[式中、R₅ は式 II で定義した通りである] の化合物と、既知の式 Vb:

30

【化27】



[式中、X と m は式 II で定義した通りである] の化合物と、反応させることによって製造され得る。

【0084】

40

反応は、好ましくは適切な溶媒中で、任意に塩基の存在下で、1 から 24 時間、環境温度から還流温度で行われる。好ましくは、溶媒は、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはジクロロメタンを、塩基、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、または炭酸アルカリ金属塩で、環境温度で、2 - 16 時間の反応時間で、またはクロマトグラフィーによって、もしくは分光学的方法によって検出される反応の終了に達するまで、用いられる。式 Vb の塩化スルホニルと、様々な第 1 級および第 2 級アミンとの反応は、文献中で以前に記載されており、そしてその条件のバリエーションは、当業者に明らかである。

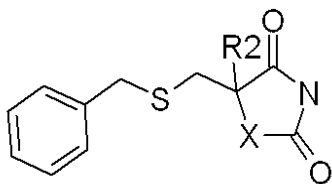
【0085】

式 Vb の化合物は、文献で記載されており、例えばシステインもしくはホモシステインか

50

ら製造され得る (Mosher, J.: J. Org. Chem. 23, 1257 (1958)). 式 Vb [式中、 $m = 1$ 、 $X = N$ 、 $R_1 (R_1 = H)$ 、そして R_2 は式 II で記載した通りである] の塩化スルホニルは、式 Va :

【化 28】



Va

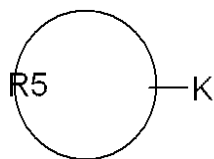
10

[式中、 R_2 は式 II で記載された通りである] の化合物の酸化的塩素化によって、簡便に製造される (Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591)。

【0086】

(e) 式 II [式中、 Y_1 と Y_2 は、それぞれ O であり、 Z は S または O であり、そして X と R_5 は式 II で記載した通りである] の化合物は、式 VIb :

【化 29】

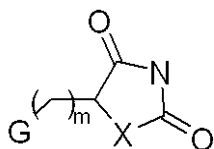


VIb

20

[式中、 K は脱離基 (例えばクロライド、またはスルホネート エステル) であり ; そして R_5 は式 II で記載した通りである] の化合物を、式 VIIb :

【化 30】



VIIb

30

[式中、 G はスルフヒドリル (SH) であり ;

X と m は式 II で記載した通りである] の化合物と反応させることによって、製造され得る。該反応は、好ましくは塩基、例えばジエチル イソプロピル アミン、または炭酸セシウムなどの存在下で、そして適切な溶媒、例えば DMF の存在下で行われる。

【0087】

あるいは、方法 (e) での化合物は、方法 (e) と同様の方法で、式 VIb [式中、 K はスルフヒドリル (SH) またはヒドロキシルである] の化合物と、式 VIIb [式中、 G は脱離基を表す] の化合物を反応させることによって、製造され得る。

【0088】

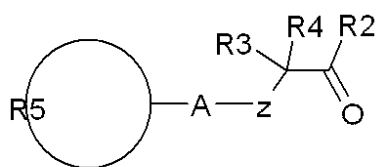
(f) 式 II [式中、 Y_1 と Y_2 はそれぞれ O であり、 Z は SO_2 または $S(O)$ であり、そして X 、 A 、および R_5 は、式 II で記載された通りである] の化合物は、方法 (e) で記載された最終生成物 [ここで、 Z は S である] を、酸化剤、例えば過酸化水素試薬、好ましくは m -クロロ過安息香酸もしくはオキシソンド、酸化することによって製造され得る。

40

【0089】

(g) 式 II [式中、 Y_1 と Y_2 はそれぞれ O であり、 X は $NR_1 (R_1 = H)$ であり、 m は 1 であり、そして R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、式 II で記載した通りである] の化合物は、式 XIb :

【化 31】



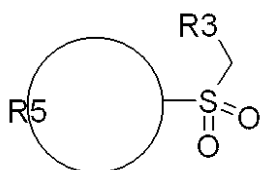
XIb

[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、およびAは、式 II で記載した通りである]の化合物を、アンモニウム塩およびシアン化物塩と、プロトン性溶媒中で、好ましくはエタノール中 10
過剰の炭酸アンモニウムおよびシアン化カリウムの存在下で、密閉容器中で、40-80
℃で、4-24時間反応させることによって製造され得る。

【0090】

式 XIb のケトンは、式 XII：

【化32】

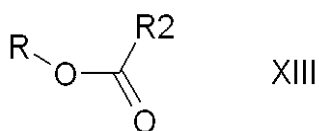


XII

20

[式中、R₃はHであり、そしてR₅は、式 II で記載した通りである]のスルホンアミドを、過剰の強酸で処理し、次に、非プロトン性溶媒中で、式 XIII：

【化33】



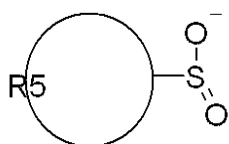
XIII

[式中、Rはアルキルまたはアリールであり、そしてR₂は式 II で記載した通りである]のエステルで処理することによって、簡便に製造され得る。望ましい条件は、2-3当量のリチウム塩基、例えばリチウム ジイソプロピルアミド、もしくはリチウム ヘキサメチルジシラジン、もしくはブチルリチウムであり、乾燥したエーテル性の溶媒、例えばテトラヒドロフラン中である。 30

【0091】

式 XIb [式中、R₃とR₄はそれぞれアルキルであるか、もしくは環を形成し、R₅はアリールまたはヘテロアリールであり、そしてR₂はアルキルまたはアリールである]のケトンは、式 XIV：

【化34】

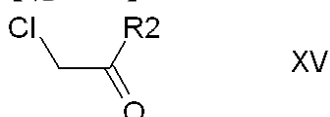


XIV

40

[式中、R₅は、式 II で記載した通りのアリールまたはヘテロアリールである]のスルフィネートを、塩基、例えばテトラブチルアンモニウム 臭化物、および式 XV：

【化35】



XV

50

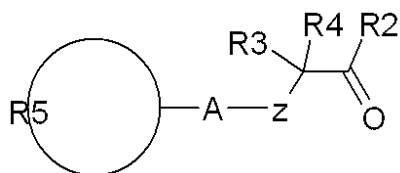
[式中、R₂はアルキルまたはアリールである]のケトンで処理することによって製造され得る(Crandall et al J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329)。R₃とR₄は、次に、ハロゲン化アルキルまたはジハロゲン化アルキルとの反応によって導入される。該反応は、好ましくは、塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、そして適切な溶媒、例えばDMFまたはDMSOなどの溶媒の存在下で、50-100℃で行われる。

【0092】

(h)式 II [式中、Y₁とY₂はそれぞれOであり、XはNR₁(R₁=H)であり、ZはSまたはOであり、そしてR₂、R₃、R₄、R₅は、式 II で記載した通りである]の化合物は、式 VIIIc:

10

【化36】



VIIIc

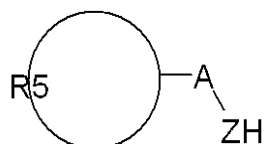
[式中、R₂、R₃、R₄、R₅、およびAは、式 II で記載した通りである]の化合物を、アンモニウム塩およびシアン化物塩と、プロトン性溶媒中で、好ましくはエタノール中過剰の炭酸アンモニウムとシアン化カリウムの存在下で、密閉容器中で、40-80℃で、4-24時間反応させることによって製造され得る。

20

【0093】

式 VIIIc のケトンは、式 IXc:

【化37】

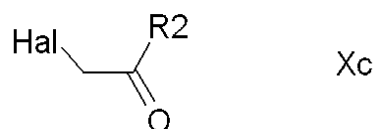


IXc

30

[式中、R₅およびAは式 II で記載した通りである]のアルコールまたはチオールを、式 Xc:

【化38】



Xc

[式中、R₂は式 II で記載した通りである]のハロケトン、および過剰の塩基で処理することによって、簡便に製造される。

【0094】

40

式 III のメタロプロテイナーゼ阻害化合物の製法

式 III の化合物 または薬学的に許容される塩 もしくは in vivo で加水分解され得るエステルを、下記の(a)から(h)で記載された方法によって製造し得る。関連の出発物質は、市販されているか、または別の方法で入手可能であるか、または既知の方法によって合成され得るか、または科学文献中に見出され得る(X、Y₁、Y₂、Z、m、A、およびR₁-R₆は、式 III の化合物において、上記で定義した通りである)ことは評価されるであろう。

【0095】

式 III の化合物を、実施例24から61に例示している。式中R₅が二環式または三環式の基である化合物を、実施例24から39に例示している。式中R₅が単環式の基であ

50

る化合物を、実施例 40 から 61 に例示している。別記しない限り、市販の出発物質、または表 2 および 3 に記載された中間体を用いた。

【0096】

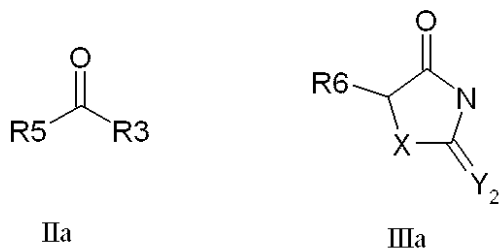
(a) 式 III の化合物は、既知の方法によって、塩、特に薬学的に許容される塩に変換し得、またその逆も行い得る。式 III の化合物の塩、特に薬学的に許容される塩は、既知の方法によって、別の塩、特に薬学的に許容される塩に変え得る。

【0097】

(b) 式 III [式中、Z = O、そして R₄ = H] の化合物は、式 IIa の化合物を、式 IIIa の化合物、または適切に保護された形態の式 IIIa の化合物 (スキーム 1 に示す) と反応させ、その後任意にその薬学的に許容される塩もしくは *in vivo* で加水分解され得るエステルを形成することによって、製造され得る。 10

【化 39】

スキーム 1



20

【0098】

式 IIa のアルデヒドもしくはケトンと、式 IIIa の化合物を、適切な溶媒中で、好ましくは環境温度から還流温度の範囲で、塩基で処理する。望ましい塩基と溶媒の組み合わせは、

例えばトリメチルアミン、ピロリジン、またはピペリジンなどの脂肪族アミンと、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、もしくはジメチルホルムアミドなどの溶媒 (試薬を溶解させるために必要な場合は水を添加する) (Phillips, AP and Murphy, JG, 1951, J. Org. Chem. 16); または
ヘキサメチルジシラザン リチウムと、テトラヒドロフラン (Mio, S et al, 1991, Tetrahedron 47:2121-2132); または
水酸化バリウム六水和物と、イソプロパノール-水 (Ajinomoto KK, 1993, 日本特許第 05097814 号);
を含む。 30

【0099】

好ましくは、式 III の化合物は、この方法によって製造する場合は、R₃、R₅、または R₆ は、さらなる官能基、例えばアルデヒド、ケトン、ハロゲン化された基、または結合形成反応を妨げる、それに競合する、またはそれを阻害する可能性を有する、当業者に周知の他の如何なる基も含まない。

【0100】

関連する出発物質の多くは、市販されているか、または購入以外の方法で利用し得るか、または既知の方法によって合成され得るか、または化学文献中に見出され得ることが理解されるであろう。 40

【0101】

一般式 IIIa [式中、R₆ は上記の通りである] の化合物を製造するために、当業者に周知の方法によって、式 IIIa [式中、R₆ は H である] の化合物を、適切なアルデヒドもしくはケトンと反応させ、次に脱水し、続いて得られた二重結合を還元し得る。

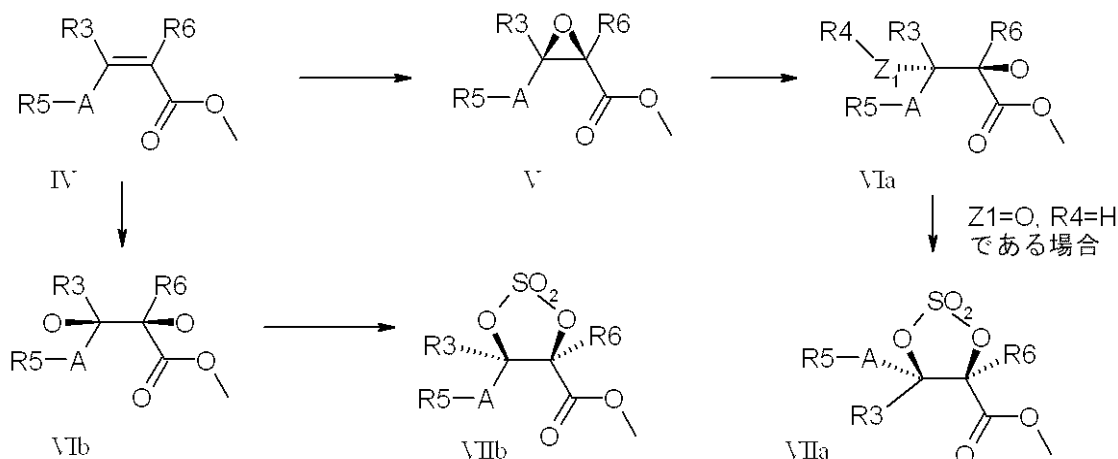
【0102】

(c) 式 III [式中、Z = O、R₄ = H、そして X = N または NR₁] の化合物、特にそれらの特定の立体異性体はまた、下記のスキーム 2 および 3 において、4 個の可能性のある 50

立体異性体のうちの 2 つで記載された通りに製造され得る。

【化 4 0】

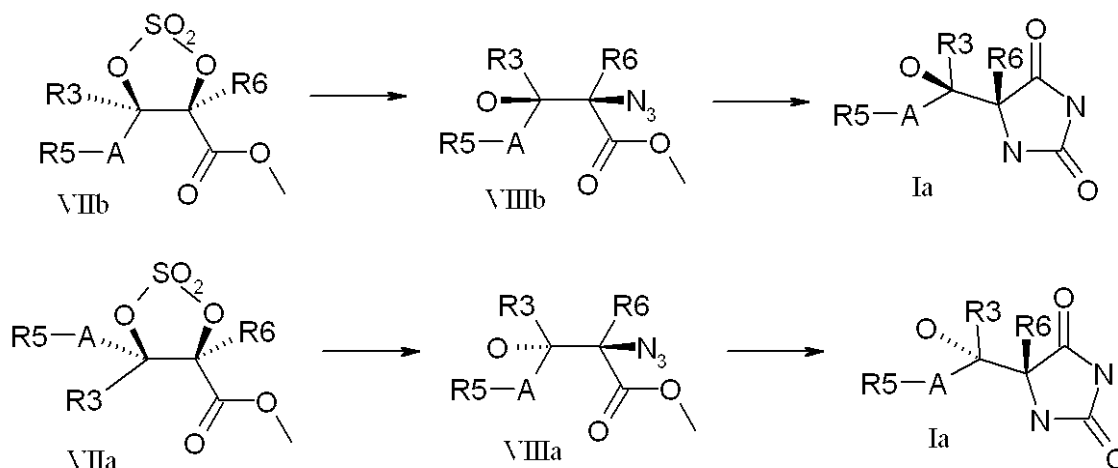
スキーム 2



10

【化 4 1】

スキーム 3



20

30

【0103】

式 IV のプロペン酸エステル誘導体から出発し、式 VIa または VIb のジオールを経て、非対称的にエポキシ化し、次に水でレジオ選択的に開環するか、または非対称的にジヒドロキシル化する。エポキシ化またはジヒドロキシル化におけるキラル補助基に依存して、式 VIa または VIb のジオールの示された立体異性体もしくはそのエナンチオマーの何れかが得られる (例えば Ogino, Y. et al, 1991, Tetrahedron Lett. 32(41):5761-5764; Jacobsen, E. N. et al, 1994, Tetrahedron, 50(15):4323-4334; Song, C. E. et al, 1997, Tetrahedron Asymmetry, 8(6):841-844)。有機塩基および塩化チオニルでの処理、および続く四酸化ルテニウムを触媒とした酸化によって、式 VIIa および VIIb の環状スルフェートを得る。

40

【0104】

式 VIIa および式 VIIb の環状スルフェートは、ジメチルホルムアミド中においてアジ化ナトリウムで処理し、次にヘミスルフェート中間体の注意深い加水分解の後、水性の後処理を行うことによって、式 VIIIa および式 VIIIb のヒドロキシアジド(スキーム 3)に変換される (Gao, Sharpless, 1988, J. Am. Chem. Soc., 110:7538; Kim, Sharpless, 1989, Tetrahedron Lett., 30:655)。式 VIIIa および式 VIIIb のヒドロキシアジドを加水分解し、そして β-ヒドロキシ-α-アミノ酸(スキーム 3 に示さず)に還元し、好ましくは TH

50

F 中 LiOH で加水分解した後、メタノール中硫化水素、マグネシウムで、または Staudinger 法によって有機ホスフィンで還元する。β-ヒドロキシ-α-アミノ酸を水性媒体中シアネートと酸で処理すると式 III の化合物が得られる。

【0105】

(d) 式 III [式中、Z = O、かつ R₄ は H ではない] の化合物、特にその特定の立体異性体はまた、スキーム 2 および 3 における 4 つの可能性のある立体異性体のうちの 2 つについて記載されたように製造され得る。該化合物は、スキーム 2 における式 V のエポキシドを、式：R₄-OH のアルコールと反応させ、式 VIa のアルコールを得ることによって製造され得る。次のホスホアジデートによるアジドへの変換 (Thompson, A. S. et al, 1993, J. Org. Chem. 58(22):5886-5888) は、スキーム 3 における式 VIIIa のアジドエステルのエーテルアナログを与える。後者は、段階(c)で記載したように、最終生成物に到達する。式：R₄-OH のアルコールにおける R₄、および R₃、R₅、および R₆ は、適切に保護され得る。保護基は、式 III のヒダントインへの変換後に最終段階として除去され得る。

10

【0106】

(e) 式 III [式中、Z は S または NR₂ であり、そして Y₁ および / または Y₂ は O である] の化合物、特にその特定の立体異性体はまた、スキーム 2 および 3 において、4 つの可能性のある立体異性体のうちの 2 つに記載された通りに製造され得る。本化合物は、式：R₄-SH のチオールもしくは式：R₄-NH₂ のアミンによって、式 V のエポキシドを開環し(スキーム 2)、そしてスキーム 3 において式 VIIIa および式 VIIIb のアルコールについて記載した変換と類似の変換を行うことによって合成され得る。式：R₄-NH₂ のアミンを用いた場合、特に R₄ が n-アルキルである場合は、中間体のアミノアルコールを N-保護する必要がある。得る。

20

【0107】

(f) 式 III [式中、X は S であり、そして Y₁ および / または Y₂ は O である] の化合物、特にその特定の立体異性体もまた、スキーム 2 および 3 において、4 つの可能性のある立体異性体のうちの 2 つについて記載された通りに製造され得る。該化合物は、式 VIIa または式 VIIb の環状スルフェートを、または式 VIa の α-ヒドロキシエステルをそのスルホネートエステルを経て、チオウレアおよび酸と反応させることによって製造され得る (1997, 日本特許第 09025273 号)。

30

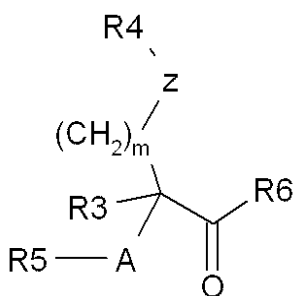
式 IV のプロペン酸誘導体は、広く入手可能で、例えばアルデヒドおよび酢酸のホスホニウムもしくはホスホネート誘導体から、Wittig 反応 または Horner-Emmons 反応を経て入手され得る (例えば、van Heerden, P. S. et al, 1997, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(8):141-1146)。

【0108】

(g) 式 III [式中、X = NR₁、および R₁ = H] の化合物は、適切に置換された式 II d のアルデヒドまたはケトン、水性アルコール中で、炭酸アンモニウムおよびシアン化カリウムと、50-100℃で、密閉容器中で、4-24時間反応させることによって製造され得る。

【化 4 2】

40



II d

50

【0109】

式 IIId の幾つかのアルデヒドまたはケトンの製法は、以下で記載されている。

Marte, A. M. et al, Tetrahedron Lett., 1990, 31(18):2599-2602;
 Kren, V. et al, 1993, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 4:341-343;
 Schmittle, M. et al, 1990, Angew. Chem., 102(10):1174-1176;
 Chakraborty, R. et al, 1992, Synth. Commun., 22(11):1523;
 Harder, T. et al, 1994, Tetrahedron Lett., 35(40):7365-7368;
 Ruder, S. M., 1992, Tetrahedron. Lett., 33(9):2621 - 2624;
 Maeda, H. et al, 1997, Chem. Pharm. Bull., 45(11):1729-1733;
 Montana, J. G. et al, 1994, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 19:2289-2290;
 Davis, B. R. et al, 1992, Aust. J. Chem. 45(5):865 875.

10

【0110】

幾つかのアルデヒドまたはケトンは、アルドール反応 ($m = 1$ 、 $Z = 0$) を通じて入手可能である。

Mahrwald, R, et al, 1998, J. Am. Chem. Soc., 120(2):413-414;
 Auerbach, R. A., et al, 1988, Org. Synth., VI:692;
 Mukaiyama, T.; 1977, Angew. Chem., (Int. Ed.) 16;
 Shimizu, N. et al, 1983, Bull. Chem. Soc. Jpn., 56(12):853;
 Maruoka, K. et al, 1986, J. Am. Chem. Soc., 108(13):3827.

20

【0111】

式 IIId の化合物の既知の製法を、表 1 に挙げている。

【表 1】

表 1

化合物名 ("非 IUPAC" の場合でも、ホルミルを第 1 とする)	CAS 番号
2-ホルミル-5-ピリジン-3-イル フラン	38588-49-7
2-ホルミル-5-ピリジン-2-イル フラン	55484-36-1
5-ホルミル-2-フェニル オキサゾール	92629-13-5
2-ホルミル-5-フェニル フラン	13803-39-9
2-ホルミル-3-メチル-5-フェニル フラン	160417-25-4
2-ホルミル-3-エトキシカルボニル フラン	50800-39
2-ホルミル-5-フェニル-3,4-オキサジアゾール	22816-01-9
2-ホルミル-5-フェニル オキサゾール	96829-89-9
2-ホルミル-4-クロロ-5-フェニル オキサゾール	119344-57-9

30

【表 2】

表 1 (続き)

化合物名 ("非 IUPAC" の場合でも、ホルミルを第 1 とする)	CAS 番号
2-ホルミル-4-クロロ-2-ピリジン-3-イル チアゾール	131969-58-9
2-ホルミル-5-ピリジン-3-イル チオフェン	133531-43-8
2-ホルミル-5-ピリジン-2-イル チオフェン	132706-12-8
2-ホルミル-5-ピリジン-4-イル チオフェン	21346-36-1
5-ホルミル-2-フェニル チアゾール	1011-40-1
5-ホルミル-4-クロロ-2-フェニル チアゾール	108263-77-0
5-ホルミル-4-メチル-2-フェニル チアゾール	55327-23-6
2-ホルミル-5-フェニル チオフェン	19163-21-4
2-ホルミル-3-メチル-5-フェニル チオフェン	1604417-30-1

40

50

【表 3】

表 1 (続き)

化合物名 ("非 IUPAC" の場合でも、ホルミルを第 1 とする)	CAS 番号
4-ホルミル-2-ピリジン-2-イル イミダゾール	279251-08-0
2-ホルミル-1-メチル-5-ピリジン-3-イル ピロール	3614-77-5
4-ホルミル-2-ピリジン-3-イル イミダゾール	279251-09-1
4-ホルミル-2-ピリジン-4-イル 1,3,4-トリアゾール	42786-73-2
4-ホルミル-2-ピリジン-4-イル イミダゾール	279251-10-4
4-ホルミル-5-メトキシ-5-フェニル チアゾール	73725-36-7
4-ホルミル-5-エトキシカルボニル-5-フェニル チアゾール	88469-73-2
4-ホルミル-5-エトキシカルボニル-5-フェニル オキサゾール	189271-85-0
2-ホルミル-3-メチル-5-フェニル 1,3,4-トリアゾール	89060-36-6

10

【0112】

【表 4】

表 1 (続き)

化合物名 ("非 IUPAC" の場合でも、ホルミルを第 1 とする)	CAS 番号
4-ホルミル-1-メチル-2-フェニル イミダゾール	94938-02-0
5-ホルミル-1-メチル-2-フェニル イミダゾール	94938-03-1
4-ホルミル-1-ブチル-2-フェニル イミダゾール	198066-02-3
4-ホルミル-1-プロピル-2-フェニル イミダゾール	75378-63-1
5-ホルミル-1-ブチル-2-フェニル イミダゾール	198065-92-8
2-ホルミル-1-メチル-4-フェニル イミダゾール	123511-51-3
4-ホルミル-2-フェニル-5-メチル オキサゾール	70170-23-9
2-ホルミル-5-フェニル 1,3,4-トリアゾール	26899-64-9
4-ホルミル-2-フェニル-5-クロロ イミダゾール	60367-52-4
4-ホルミル-2-フェニル イミダゾール	68282-47-3

20

30

【表 5】

表 1 (続き)

化合物名 ("非 IUPAC" の場合でも、ホルミルを第 1 とする)	CAS 番号
4-ホルミル-2-フェニル-5-メチル イミダゾール	68282-50-8
2-ホルミル-1-メチル-5-フェニル 1,3,4-トリアゾール	219600-03-0
2-ホルミル-4-フェニル イミダゾール	56248-10-3
2-ホルミル-1-メチル-4-フェニル イミダゾール	118469-06-0
2-ホルミル-5-フェニル ピラゾール	52179-74-5
2-ホルミル-3-メチル-5-フェニル ピラゾール	160417-28-7
2-ホルミル-3-エトキシカルボニル-5-フェニル ピラゾール	63202-77-7
2-ホルミル-5-モルホリン-1-イル フラン	3680-96-4
2-ホルミル-5-ピペラジン-1-イル フラン	22868-60-6
2-ホルミル-5-シクロヘキシル フラン	14174-51-7
2-ホルミル-3-メチル-5-シクロヘキシル フラン	160417-27-6

40

【0113】

(h) 式 III の化合物はまた、下記のスキーム 4 に従って合成され得る。適切な標的化合物は、置換された 5-(ピフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンのシリーズ、および置換された 5-[4-フェノキシ-フェニル]-ヒドロ

50

キシメチルーイミダゾリジン-2,4-ジオンのシリーズを含む。

【0114】

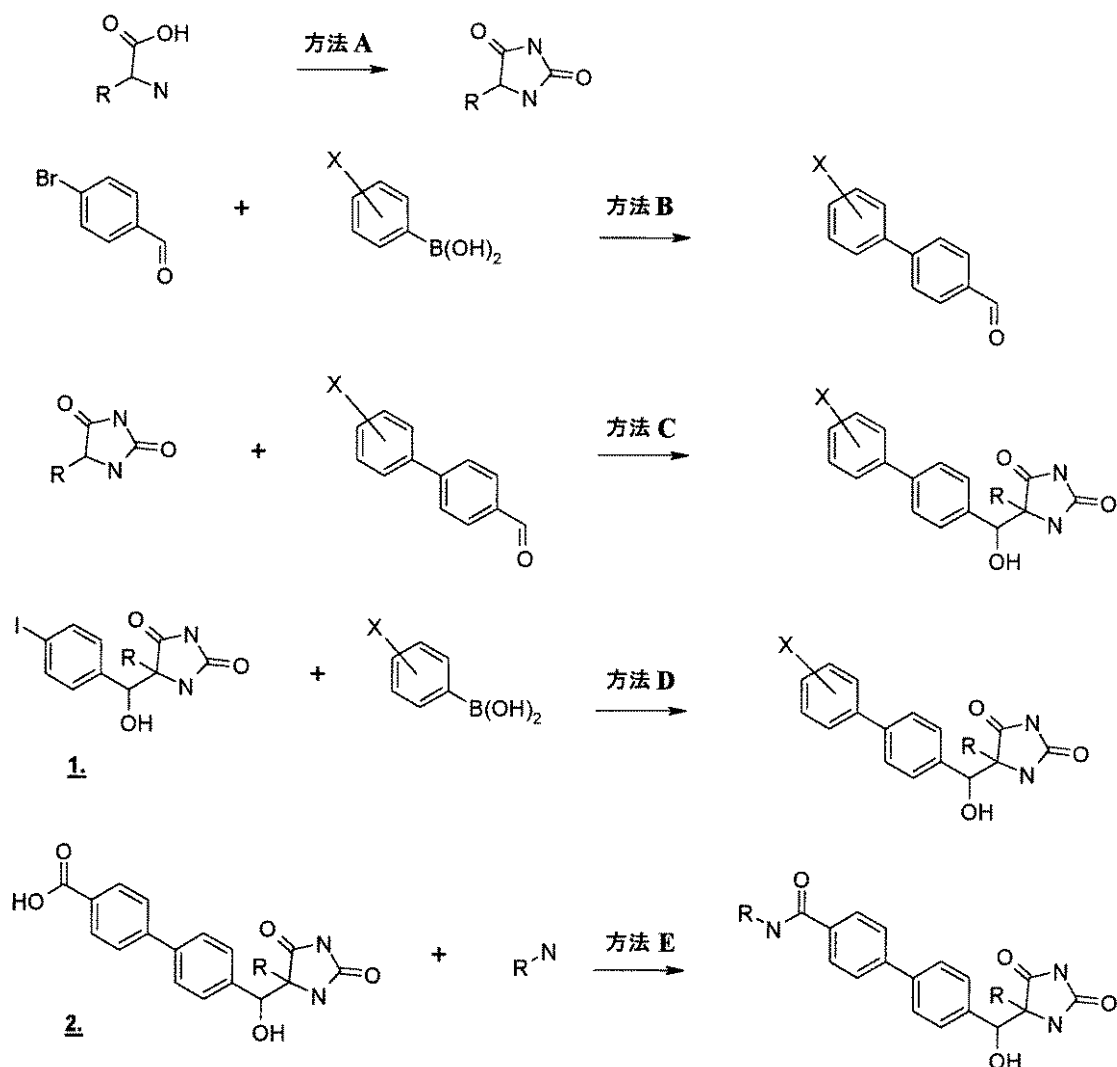
鍵となる反応は、標的化合物を形成するアルドール縮合(方法C)である。この反応における合成中間体は、アミノ酸から作られる5-ヒダントインであり(方法A)、そして慣用の方法で、Suzukiカップリングを経て製造されるアルデヒド(方法B)である。方法Cはまた、化合物1および2を製造する。これらの生成物は、さらなる変換、すなわち Suzukiカップリング(方法D)およびアミドカップリング(方法E)を用い得る。

【0115】

アルドール縮合は、ジアステレオマー混合物を与える。ラセミ体を、クロマトグラフィーによって、または幾つかの場合では結晶化によって、単離する。エナンチオマーは、キラル・クロマトグラフィーによって分割され得る。

【化43】

スキーム4



【0116】

本発明の化合物は、例えば下記のアッセイによって評価され得る。

単離した酵素のアッセイ

例えばMMP 12、13を含むマトリックスメタロプロテイナーゼのファミリー

ヒトのリコンビナントのMMP 12触媒ドメインを、Parker A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152 に記載された通りに発現し、精製し得る。精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに用い得る:

MMP 12 (50 ng/ml 最終濃度) を、アッセイ緩衝液 (0.1 M NaCl、20 mM CaCl₂、0.040 mM ZnCl₂、および0.05% (w/v) ブリジ 35を含む0.1 M

Tris-HCl (pH 7.3)) 中で、合成基質: Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ を用いて、阻害剤の存在下もしくは非存在下で、室温で、30 分間インキュベートする。活性は、 λ_{ex} 328 nm、 λ_{em} 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する:

% 阻害は、 $\left[\frac{\text{蛍光}_{\text{阻害剤添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}}{\text{蛍光}_{\text{阻害剤非添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}} \right]$ を、 $\left[\frac{\text{蛍光}_{\text{阻害剤非添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}}{\text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}} \right]$ で割ったものと等しい。

【0117】

ヒトのリコンビナントの MMP 13 前駆体は、Knauper らに記載されたように発現し精製し得る [V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]。精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに使い得る:

21 °C で、1 mM アミノフェニル水銀酸 (APMA) を用いて、精製した MMP 13 前駆体を 20 時間活性化する; 活性化した MMP 13 (アッセイ当たり 11.25 ng) は、35 °C で、アッセイ緩衝液 (0.1 M NaCl、20 mM CaCl₂、0.02 mM ZnCl₂、0.05 % (w/v) ブリジ 35 を含む 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5)) 中で、合成基質 7-メトキシクマリン-4-イル) アセチル-Pro-Leu-Gly-Leu-N-3-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル-Ala-Arg-NH₂ を用いて、阻害剤の存在下または非存在下で、4-5 時間インキュベートする。活性は、 λ_{ex} 328 nm、 λ_{em} 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する:

% 阻害は、 $\left[\frac{\text{蛍光}_{\text{阻害剤添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}}{\text{蛍光}_{\text{阻害剤非添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}} \right]$ を、 $\left[\frac{\text{蛍光}_{\text{阻害剤非添加}} - \text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}}{\text{蛍光}_{\text{バックグラウンド}}} \right]$ で割ったものと等しい。

同様のプロトコルは、特定の MMP に最適の基質と緩衝液の条件、例えば C. Graham Knight et al., (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266 で記載されたような条件を用いて、発現し単離したプロ MMP に使い得る。

【0118】

例えば TNF コンバーターゼを含む アダマライシン (adamalysin)・ファミリー

本化合物がプロ TNF α コンバーターゼを阻害することができるかは、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、THP-1 の膜から得られた、一部精製し単離した酵素のアッセイを用いて評価され得る。精製した酵素の活性とその阻害は、試験化合物の存在下または非存在下、アッセイ緩衝液 (0.1 % (w/v) トリトン X-100 および 2 mM CaCl₂ を含む 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)) 中の、基質 4',5'-ジメトキシフルオレセイニル Ser-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-Cys (4-(3-スクシンイミド-1-イル)-フルオレsein)-NH₂ を用いて、一部精製した酵素を 26 °C で 18 時間インキュベートすることによって決定される。阻害の量は、 λ_{ex} 490 nm、 λ_{em} 530 nm を用いた他は、MMP 13 と同様に決定される。基質は、下記のように合成される。基質のペプチド部分は、Fmoc-アミノ酸と O-ベンズトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU) をカップリング試薬として用いることを含む標準的な方法によって、少なくとも 4 倍または 5 倍過剰の Fmoc-アミノ酸と HBTU を用いて、手動または自動ペプチド合成装置のどちらかで、Fmoc-NH-リンカー-MBHA-ポリスチレン樹脂で合成した。Ser¹ と Pro² を二重にカップリングした。下記の側鎖の保護方法を用いた; Ser¹ (But)、Gln⁵ (Trityl)、Arg^{8,12} (Pmc または Pbf)、Ser^{9,10,11} (Trityl)、Cys¹³ (Trityl)。合成終了後、N 末端の Fmoc 保護基は、Fmoc-ペプチジル樹脂を DMF で処理することによって除いた。得られたアミノ-ペプチジル樹脂は、1.5-2 当量の 4',5'-ジメトキシフルオレsein-4(5)-カルボン酸 [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161] (DMF 中のジイソプロピルカルボジイミドと 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで予め活性化した) で、1.5-2 時間 70 °C で処理することによって、アシル化した。ジメトキシフルオレsein-ペプチドは、水とトリエチルシランを各々 5 % ずつ含む、トリフルオロ酢酸で処理することによって脱保護し、同時に樹脂から切断した。ジ

メトキシフルオレセイニルーペプチドを、溶媒を留去し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過することによって単離した。単離したペプチドは、ジイソプロピルエチルアミンを含むDMF中で、4-(N-マレイミド)-フルオレセインと反応させ、生成物をR P-H P L Cによって精製し、最後に酢酸水溶液から凍結乾燥法によって単離した。生成物は、M A L D I-T O F M Sとアミノ酸分析によって特性決定した。

【0119】

天然基質

アグリカンの分解の阻害剤としての、本発明の化合物は、例えば E. C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 の開示に基づく方法と、そこで記載された抗体を用いて評価され得る。コラゲナーゼに対して阻害剤として作用する化合物の活性は、T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345 に記載されたように決定され得る。

10

【0120】

活性に基づく細胞／組織におけるメタロプロテイナーゼ活性の阻害

T N Fコンバーターのような膜シェダーゼを阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がT N F α の生成の細胞内の加工・処理を阻害することができるかは、本質的に、T H P-1細胞において、E L I S Aを用いて、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、放出されたT N Fを検出することによって評価され得る。類似の方法で、N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279 に記載されたような他の膜分子の加工・処理またはシェディングを、適切な細胞株と、シェットタンパク質を検出するための適切な抗体を用いてテストし得る。

20

【0121】

細胞性侵潤を阻害する薬剤としてのテスト

浸潤アッセイにおいて、本発明の化合物が細胞の転移を阻害することができるかは、A. A lbini et al., (1987) Cancer Research 47:3239-3245 に記載されたように決定され得る。

【0122】

全血液のT N Fシェダーゼ活性を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がT N F α 生成を阻害することができるかは、T N F α の放出を刺激するために、L P Sを用いたヒトの全血液アッセイにおいて評価する。ボランティアから得たヘパリン処理した(10単位/ml)ヒトの血液を、溶媒(R P M I 1640+炭酸水素イオン、ペニシリン、ストレプトマイシン、グルタミン)で、1:5に希釈し、試験化合物20 μ l (3組)と、D M S Oまたは適当な賦形剤中で、加湿(5% C O₂ / 95% 空気)インキュベーター中で、30分間37℃でインキュベートした後、20 μ lのL P S (E. coli . 0111:B4; 最終濃度10 μ g/ml)を加える(160 μ l)。各アッセイは、溶媒のみ(6ウェル/プレート)と、または標準として既知のT N F α 阻害剤とインキュベートした、希釈した血液のコントロールを含む。次いで、プレートは37℃で6時間インキュベートし(加湿インキュベーター)、遠心分離し(2000 rpm、10分間; 4℃)、血漿を採取し(50-100 μ l)、96ウェルプレート中で-70℃で保存し、次にT N F α の濃度をE L I S Aによって分析する。

30

40

【0123】

in vitroでの軟骨の分解を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がアグリカンまたは軟骨のコラーゲン構成成分の分解を阻害することができるかは、本質的に K. M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323:483-488 に記載されたように評価し得る。

【0124】

薬物動態学テスト

本発明の化合物のクリアランス性とバイオアベイラビリティを評価するために、ex vivoでの薬物動態学テストを、上記の合成基質アッセイ、あるいはH P L Cもしくはマス・スペクトル分析を利用して行った。これは、化合物のクリアランス速度を、種間で推定す

50

るために用いられ得る一般的なテストである。動物(例えばラット、マーマセツト)は、化合物の可溶性の製剤(20% w/v DMSO、60% w/v PEG400など)で、静脈でまたは経口で投与され、その後の時点(例えば5、15、30、60、120、240、480、720、1220分)で、血液の試料を適切な容器から10Uヘパリン採る。次に遠心分離にかけて血漿のフラクションを得て、血漿タンパク質をアセトニトリル(最終濃度80% w/v)で沈殿させた。−20℃で30分間遠心分離にかけて血漿タンパク質を沈殿させ、上清のフラクションを、Savant speed vac を用いて乾固するまで蒸発させる。沈殿物をアッセイ緩衝液中で再構成し、次に合成基質アッセイを用いて、化合物の含有量を分析する。要するに、化合物濃度－応答曲線を評価中の化合物について作製する。再構成した血漿抽出物の連続希釈液の活性を評価し、元の血漿試料中に存在する化合物の量を、全血漿の希釈倍数を算入して、該濃度－応答曲線を用いて計算する。 10

【0125】

in vivo での評価

抗TNF薬としてのテスト

本発明の化合物が ex vivo でTNFα阻害剤となり得るかは、ラットにおいて評価される。要点は、オスの Wistar Alderley Park (AP) ラット(180–210g)のグループに、化合物を(ラット6匹)、または薬剤の賦形剤を(ラット10匹)、適切な経路、例えば経口(p.o.)、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)で投与する。90分後、ラットをCO₂濃度を上げて殺し、5単位のヘパリン ナトリウム/ml 血液へ、後大静脈を介して採血する。血液試料はすぐに氷上に置き、4℃で2000rpm、10分間遠心分離し、LPSで刺激したヒトの血液によるTNFα生産への効果を、次に分析するために、得られた血漿を−20℃で凍らせた。ラットの血漿の試料を解凍し、96Uウェルプレート中のフォーマット・パターンのセットに、各試料を175μlずつ加える。50μlのヘパリン処理したヒトの血液を、各ウェルに加え、混合し、プレートを37℃で30分間インキュベート(加湿インキュベーター)する。LPS(25μl; 最終濃度10μg/ml)を、ウェルに加え、さらに5.5時間インキュベーションを続ける。コントロール・ウェルを、25μlの溶媒のみでインキュベートする。次に、プレートを2000rpmで10分間遠心分離し、200μlの上清を96ウェルプレートに移し、次にELISAによってTNFの濃度を分析するために、−20℃で凍らせた。 20

【0126】

提供されたソフトウェアによって、データの分析は、各化合物/用量に対して計算された： 30

【数1】

$$\text{TNF}\alpha\text{の\%阻害} = \frac{\text{平均TNF}\alpha(\text{コントロール}) - \text{平均TNF}\alpha(\text{処理後})}{\text{平均TNF}\alpha(\text{コントロール})} \times 100$$

【0127】

抗関節炎薬としてのテスト

抗関節炎薬としての本発明の化合物の活性は、D. E. Trentham et al., (1977) J. Exp. Med. 146, :857 で記載された通りに、コラーゲン誘発関節炎(CIA)で試験する。このモデルでは、酸に可溶性天然型タイプ II コラーゲンが、フロイント不完全アジュバントで投与したときに、ラットにおいて多発性関節炎を引き起こす。同条件下で、マウスと霊長類で関節炎を誘発するために使い得る。 40

【0128】

抗癌剤としてのテスト

本発明の化合物の抗癌剤としての活性は、本質的に I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439 で記載されたように、B16細胞株を用いて(B. Hibner et al., Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 1998年6月16日–19日に記載)、評価され得る。 50

【0129】

抗肺気腫薬としてのテスト

化合物の抗肺気腫薬としての活性は、本質的に Hautamaki et al (1997) Science, 277: 2002 に記載された通りに評価され得る。

【0130】

本発明は、下記の実施例によって例示されるが、本発明を限定するものではない。

一般的な分析方法：

¹H-NMRスペクトルは、Varian UnityInova 400MHz または Varian Mercury-VX 300MHz instrument の何れかで記録された。クロロホルム-d (δ_H 7.27 ppm)、ジメチルスルホキシド-d₆ (δ_H 2.50 ppm)、またはメタノール-d₄ (δ_H 3.31 ppm)の溶媒のピークの中心を、内部標準として用いた。低解像度質量スペクトルを、APCI ionization chamber を備えた Agilent 1100 LC-MS system で得た。

10

【実施例】

【0131】

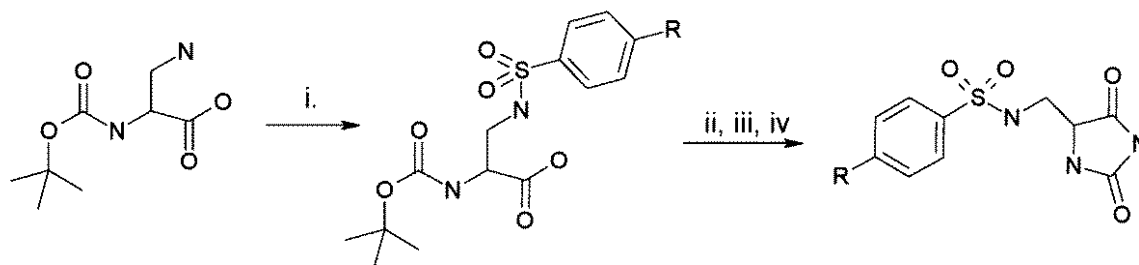
実施例 1

N-{[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メチル}-4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド；および

N-{[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

【化44】

20



i) C₆H₄SO₂Cl

ii) HCl/ジオキサソ

iii) KCNO

iv) wt. HCl, 100°C

30

R=4-フルオロフェノキシ または R=フェニル

0.04 g (0.55 mmol)の炭酸ナトリウムを含む水(2.5 ml)中のN-α-BOC-(S)-ジアミノプロピオン酸(100 mg, 0.5 mmol)の溶液に、攪拌しながら、2.5 mlのジオキサソ中の塩化スルホニル(0.5 mmol)の溶液を加えた。該溶液を、室温で終夜攪拌し、酢酸エチル(10 ml)と約20%クエン酸水溶液(10 ml)の層間に分配し、水相を3回酢酸エチルで再抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、蒸留し、残さを4N HCl-ジオキサソで処理した。混合物を20分間攪拌し、蒸留し、真空下、40°Cで4時間乾燥した。次に、残さを3 mlの炭酸ナトリウム(0.08 g, 0.85 mmol)の水溶液でクエンチし、0.9 g (1.1 mmol)のシアン化カリウムを加え、混合物を100°Cで4時間攪拌した。この後、1 mlの濃HClを加え、同じ温度で1時間攪拌し、次に室温で終夜放置した。結晶をろ過し、蒸留水で洗浄し、真空下で乾燥した(必要であれば水-エタノールから再結晶する)。

40

【0132】

N-{[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メチル}-4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

50

MS : $m/z = 380.1$.

N-{[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メチル}[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド

MS : $m/z = 346.1$;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : 3.00 m (1.5H), 3.10m(0.6H), (CH₂), 4.10 m (1H, CH), 7.5 m (3H), 7.70d (2H), 7.4 s (4H).

【0133】

実施例 2

式 II [式中、Y1はOであり、Y2はOであり、XはNR1であり、R1はHであり、R2はHであり、mは1であり、R3はHであり、R4はHであり、ZはSO₂N(R6)であり、R6はH、(C1-4)アルキル、メチルベンジル、またはメチルピリジルであり、Aは直接結合であり、そしてR5は変化する]の化合物を製造した。

【0134】

合成は、20ウェルプレートに手で作業することで、並列して行った。

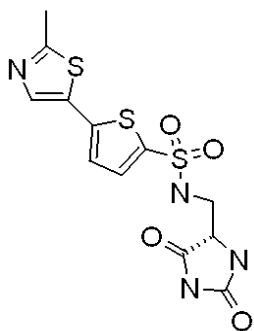
アミノ酸(20 μM)を、6.36 mg(60 μM)の炭酸ナトリウムを含む水(5 ml)に溶解した。0.5 mlの溶液を、それぞれのウェルにピペットで入れ、次に20 μMの対応する塩化スルホニルを含む0.5 mlのジオキササン溶液を入れた。反応混合物を室温で18時間振盪し、2 mlのメタノールで希釈し、そして各ウェル当たり20 mgの Lewatite S100 (酸の形態)で、5分間処理した。次に全反応混合物をろ過し、真空下で蒸留し、蒸留物を4 N HCl-ジオキササンで30分間処理し、0.5 M wt. のシアン化カリウムを0.5 ml加え、100 °Cで3時間加熱した。次に、室温まで冷却した後、10 mgの Lewatite S100 (酸の形態)を、それぞれのウェルに加え、次に2 mlのメタノールを加え、真空下で蒸留し、トリフルオロ酢酸で、80 °Cで2時間処理した。蒸留後、残さを、酢酸エチル-メタノール濃度勾配(10 % MeOHまで)を用いて、シリカのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。純度と分子量をHPLC-MSによってモニターした。

収率：ウェル当たり0.5 - 1 mg.

【0135】

5-(2-メチル-チアゾール-5-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 (2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-アミド

【化45】



30

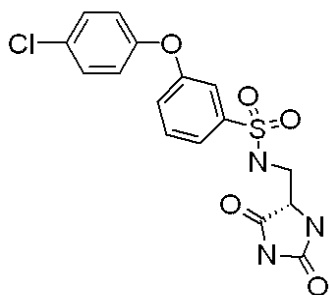
40

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 373.4$ (m/z) ;

【0136】

3-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化46】



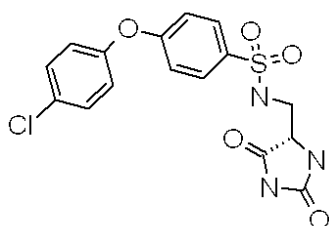
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z) ;

10

【0137】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化47】



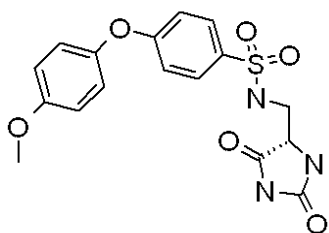
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z) ;

【0138】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化48】



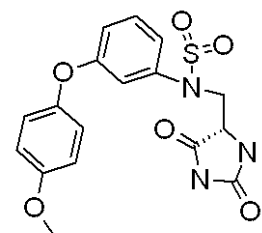
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 392.6$ (m/z) ;

【0139】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化49】



40

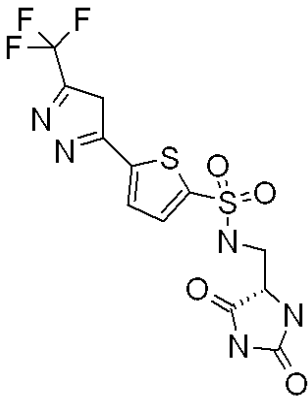
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 392.6$ (m/z) ;

【0140】

5-(5-トリフルオロメチル-H-ピラゾール-3-イル)-チオフェン-2-スルホン酸 (2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-アミド

【化50】

50



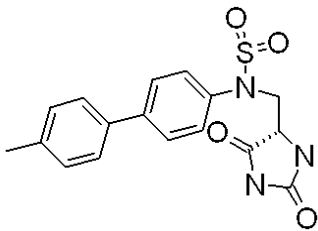
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 410.4$ (m/z) ;

【0141】

N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-p-4-トリルオキシベンゼンスルホンアミド

【化51】



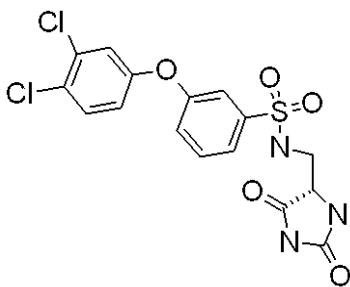
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z) ;

【0142】

3-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化52】



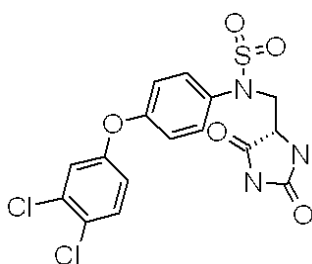
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.6$ (m/z) ;

【0143】

4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化53】



40

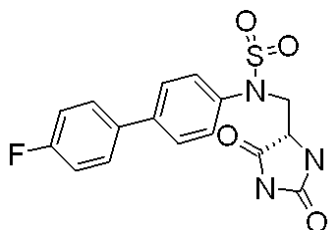
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.6$ (m/z) ;

50

【0144】

4'-フルオロ-ビフェニル-4-スルホン酸 (2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-アミド

【化54】



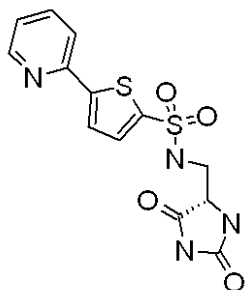
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 364.4 (m/z)$;

【0145】

5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-スルホン酸 (2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-アミド

【化55】



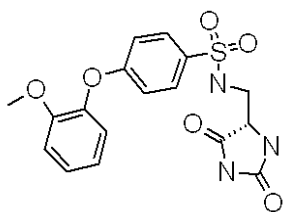
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 353.4 (m/z)$;

【0146】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(2-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化56】



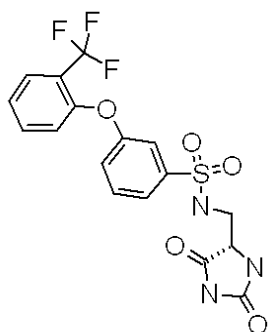
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 392.5 (m/z)$;

【0147】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-3-(2-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化57】



40

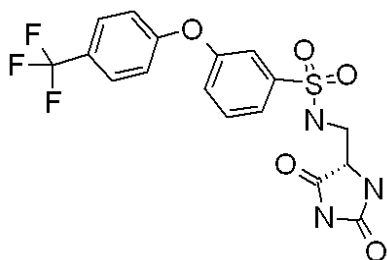
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.4 (m/z)$;

【0148】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化58】



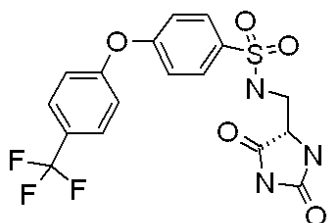
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.4 (m/z)$;

【0149】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化59】



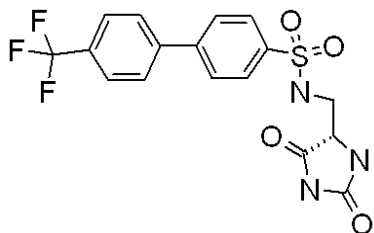
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.4 (m/z)$;

【0150】

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-スルホン酸 (2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-アミド

【化60】



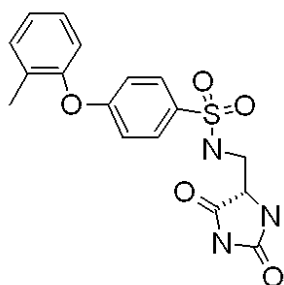
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 414.4 (m/z)$;

【0151】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-ortho-トリルオキシ-ベンゼンスルホンアミド

【化61】



40

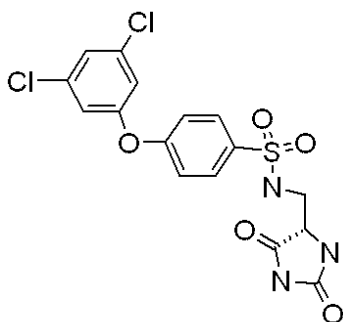
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 376.4 (m/z)$;

【0152】

4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化62】



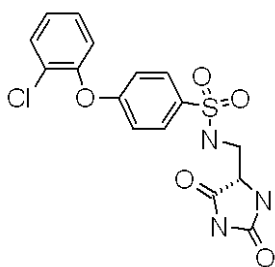
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 431.3 (m/z)$;

【0153】

4-(2-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化63】



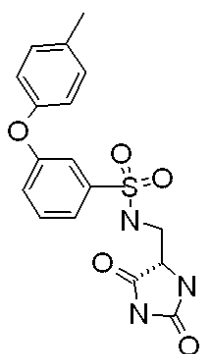
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 396.8 (m/z)$;

【0154】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-3-p-トリルオキシベンゼンスルホンアミド

【化64】



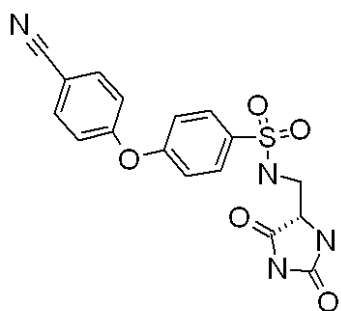
40

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 376.4 (m/z)$;

【0155】

4-(4-シアノフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化65】



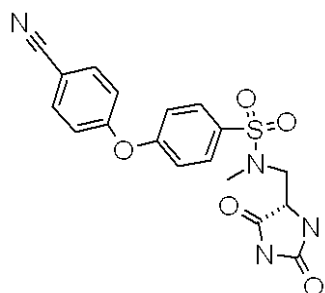
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 387.4$ (m/z) ;

10

【0156】

4-(4-シアノフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化66】



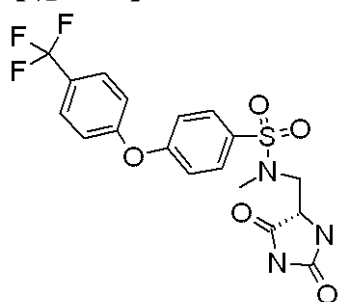
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 401.4$ (m/z) ;

【0157】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチル-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

【化67】



30

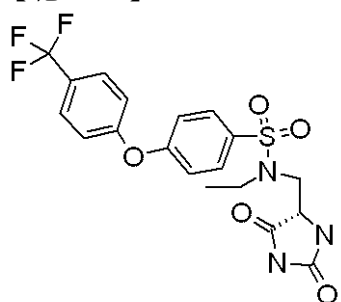
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 444.4$ (m/z) ;

【0158】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド

40

【化68】



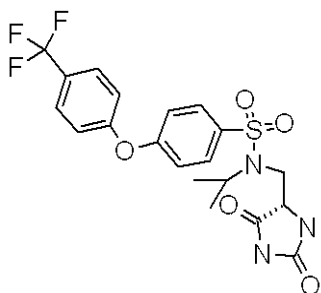
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 458.4 (m/z)$;

【0159】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-イソプロピル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化69】



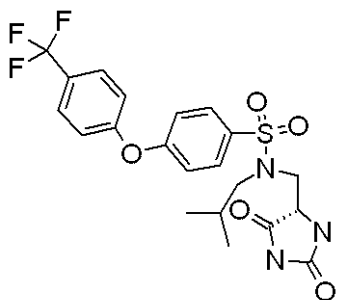
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 472.4 (m/z)$;

【0160】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-イソブチル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化70】



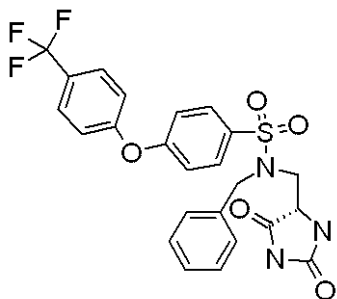
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 486.5 (m/z)$;

【0161】

N-ベンジル-N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド 30

【化71】



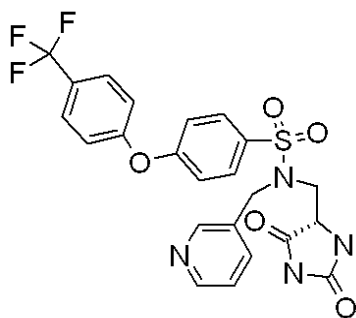
40

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 520.5 (m/z)$;

【0162】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-ピリジン-3-イルメチル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼン

【化72】



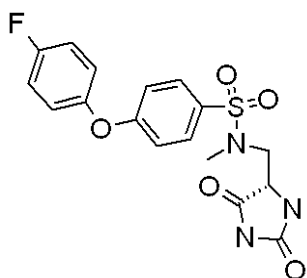
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 521.5$ (m/z) ;

10

【0163】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

【化73】



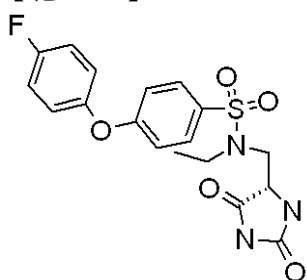
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 394.4$ (m/z) ;

【0164】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(4-フルオロフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化74】



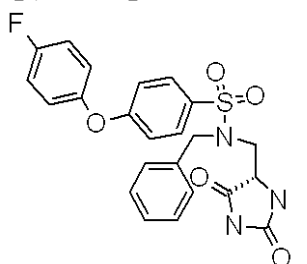
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 408.4$ (m/z) ;

【0165】

N-ベンジル-N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化75】



40

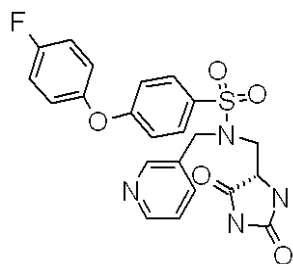
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 470.5$ (m/z) ;

【0166】

50

N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-フルオロフェノキシ)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

【化76】



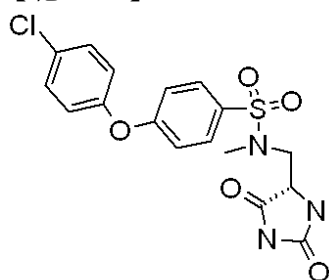
10

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 471.5 (m/z)$;

【0167】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

【化77】



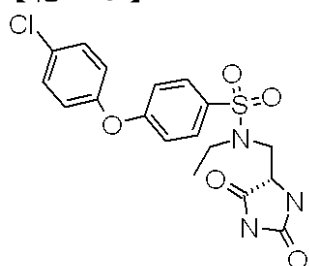
20

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 410.5 (m/z)$;

【0168】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-ベンゼンスルホンアミド

【化78】



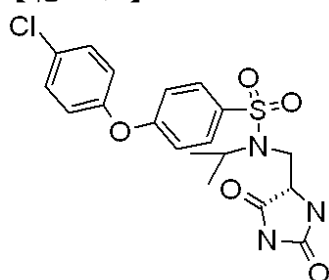
30

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 424.88 (m/z)$;

【0169】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソーイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド

【化79】



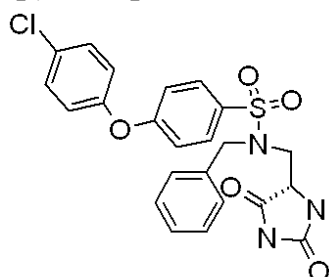
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 424.88 (m/z)$;

【0170】

N-ベンジル-4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

【化80】



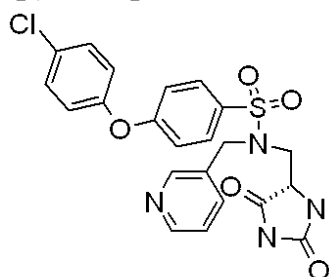
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 486.9 (m/z)$;

【0171】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

【化81】



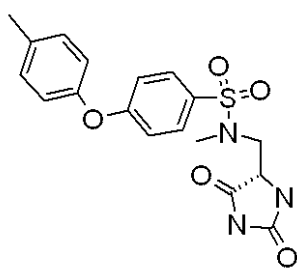
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 487.9 (m/z)$;

【0172】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチル-4-p-トリロキシ-ベンゼンスルホンアミド

【化82】



30

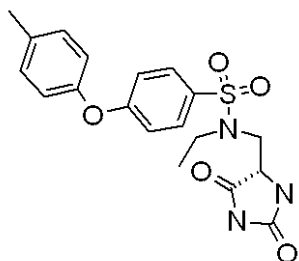
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 390.4 (m/z)$;

【0173】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-p-トリロキシ-ベンゼンスルホンアミド

【化83】

40



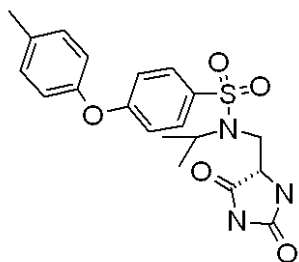
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 404.5 (m/z)$;

【0174】

10

N-(2,5-dioxo-1-methylimidazolidin-4-ylmethyl)-N-(4-(4-methoxyphenyl)phenyl)-4-p-tolylloxycarbonylbenzamide

【化84】



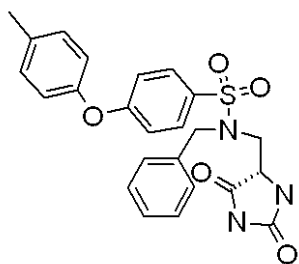
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 418.5 (m/z)$;

【0175】

N-benzyl-N-(2,5-dioxo-1-methylimidazolidin-4-ylmethyl)-4-p-tolylloxycarbonylbenzamide

【化85】



30

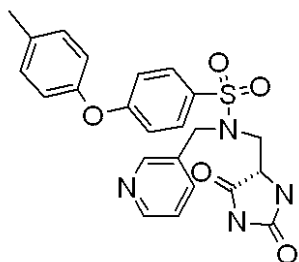
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 466.5 (m/z)$;

【0176】

N-(2,5-dioxo-1-methylimidazolidin-4-ylmethyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)-4-p-tolylloxycarbonylbenzamide

【化86】

40



LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 467.5 (m/z)$;

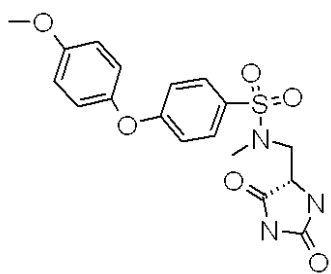
【0177】

N-(2,5-dioxo-1-methylimidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-p-tolylloxycarbonylbenzamide

50

キシ)-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド

【化 87】



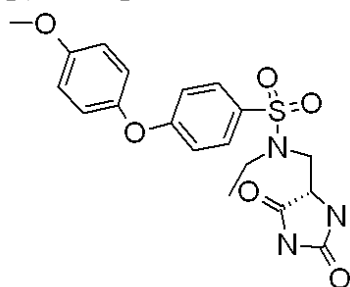
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 406.5$ (m/z) ;

【0178】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化 88】



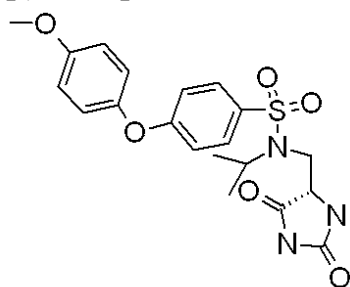
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z) ;

【0179】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-イソプロピル-4-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化 89】



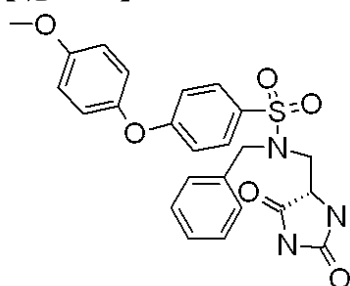
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 433.5$ (m/z) ;

【0180】

N-ベンジル-N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-メトキシフェノキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化 90】



40

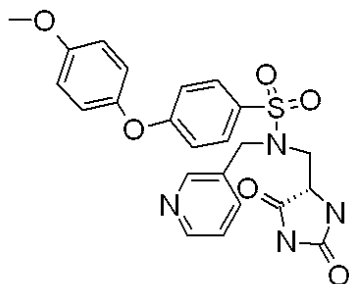
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 482.5$ (m/z) ;

50

【0181】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(4-メトキシフェノキシ)-N-ピリジン-3-イルメチル-ベンゼンスルホンアミド

【化91】



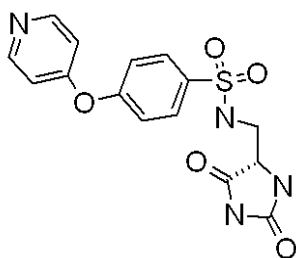
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 483.5 (m/z)$;

【0182】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化92】



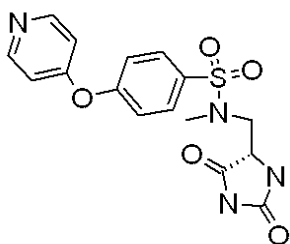
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 363.5 (m/z)$;

【0183】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化93】



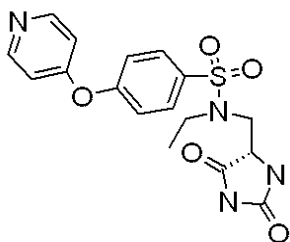
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 377.4 (m/z)$;

【0184】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化94】



40

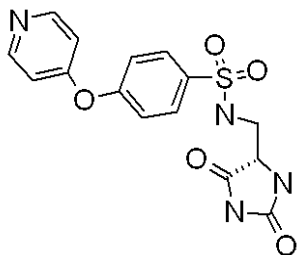
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 363.4 (m/z)$;

50

【0185】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化95】



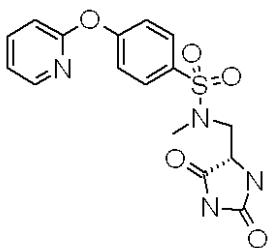
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 363.5 (m/z)$;

【0186】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化96】



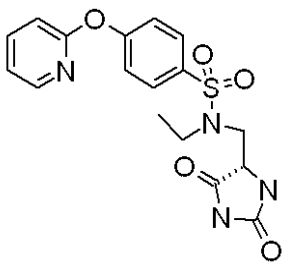
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 376.4 (m/z)$;

【0187】

N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化97】



30

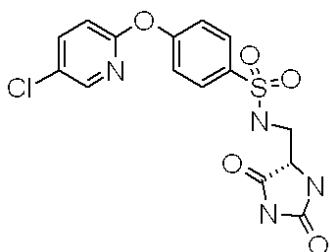
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 391.4 (m/z)$;

【0188】

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド

40

【化98】



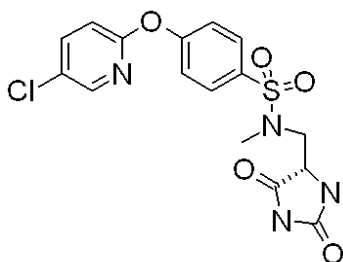
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 397.8$ (m/z) ;

【0189】

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化99】



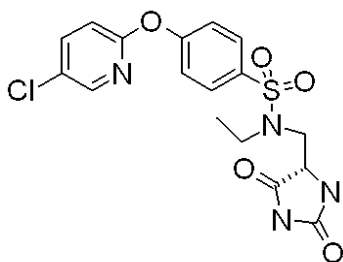
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 410.8$ (m/z) ;

【0190】

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチルベンゼンスルホンアミド

【化100】



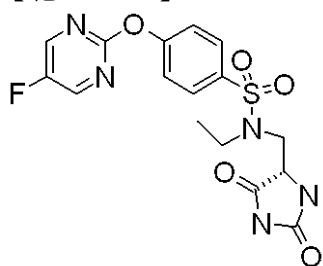
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 425.8$ (m/z) ;

【0191】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-N-エチル-4-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミド

【化101】



30

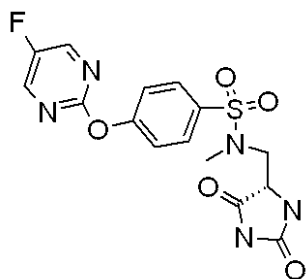
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 409.8$ (m/z) ;

【0192】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化102】

40

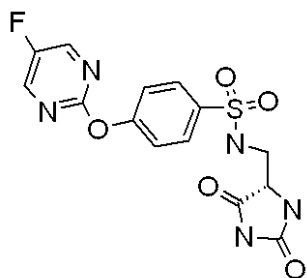


LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 396.4 (m/z)$;

【0193】

N-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメチル)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化103】



LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 382.4 (m/z)$;

【0194】

実施例 3

式 II の化合物において上記で示されたスキーム 2 に従って化合物を製造した。

(a) 出発物質(アルデヒドまたはケトン)の製造

アルデヒドは、Fehrentz JA and Castro B, Synthesis, 676, (1983) によって記載された手順に従って製造された。ケトンは、Nahm S and Weinreb SM : Tetrahedron Lett. 22, 3815, (1981) によって記載された手順に従って製造された。

【0195】

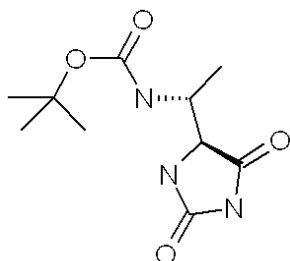
(b) 中間体のヒダントインの製造

アルデヒドもしくはケトン(5 mmol)は、50% 水-エタノール(10 ml)に溶解し、0.55 g (10 mmol)のシアン化ナトリウムと、2.7 g (25 mmol)の炭酸アンモニウムを加え、混合物を封をしたチューブ内で、80℃で6時間加熱した。次にそれを冷却し、pHを4に調製し、真空下で蒸留した。残さを水(10 ml)と酢酸エチルの層間に分配し、水相を3回酢酸エチルで再抽出し、次に蒸留し、ジアステレオマーをシリカクロマトグラフィー(濃度勾配：TBME-メタノール 0-10% MeOH)によって分離した。下記のヒダントインを製造した。

【0196】

R-1-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-エチル カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化104】



10

20

30

40

50

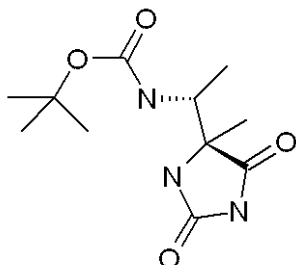
LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 244.4$, $M^+ - 56$ (イソブチレン) 188.6,
 $M^+ - BOC = 144.4$ (主なピーク)

^1H -NMR (CDCl₃, ppm): 1.23d (3H), 1.45s (9.1H), 4.36m (1.1H), 5.30bs (1.1H), 10.1bs (1.3H).

【0197】

R-1-(4-メチル-2,5ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)エチルカルバミン酸(carbamoic acid)エステル

【化105】



10

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 258.3$, $M^+ - 56$ (イソブチレン) 202.3,
 $M^+ - BOC = 158.3$ (主なピーク)

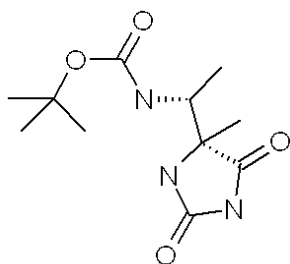
^1H -NMR (CDCl₃, ppm): 1.22d (3H), 1.44s (9.2H), 1.58s (3.1H), 3.95m (0.9H), 5.5bs (1.5H), 7.9bs (0.8H).

20

【0198】

R-1-(4-メチル-2,5ジオキソイミダゾリン-4-R-イル)エチルカルバミン酸(carbamoic acid) tert-ブチルエステル

【化106】



30

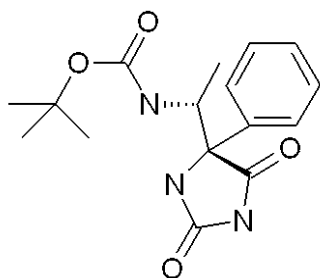
LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 258.3$, $M^+ - 56$ (イソブチレン) 202.3,
 $M^+ - BOC = 158.3$ (主なピーク)

^1H -NMR (CDCl₃, ppm): 1.29d (3H), 1.54s (9.1H), 1.50s (2.95H), 4.25m (1.1H), 5.5bs (1.8H), 7.9bs (0.6H).

【0199】

R-1-(2,5-ジオキソ-4-フェニルイミダゾリジン-4-S-イル)-エチルカルバミン酸(carbamoic acid) tert-ブチルエステル

【化107】



40

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 320.3$, $M^+ - 56$ (イソブチレン) 264.3,
 $M^+ - BOC = 230.3$ (主なピーク)

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1.31d (3H), 1.35s (9.2H), 4.65m(0.9H), 6.10 d (0.94H), 7.25m(3.2H), 7.60d (2.05H).

【0200】

t e r t -ブチル (2 S)-2-[(4 R)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボン酸エステル

LC-MS: $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 170.0 (\text{M}^+ - \text{BOC})$;

NMR (CDCl_3 , ppm): 1.26 s (9H), 1.7-1.9m (3.37H), 2.1-2.2m (0.84H), 3.35-3.44m (1.82H), 4.1 bs (1.1H).

【0201】

t e r t -ブチル (2 S)-2-[(4 S)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボン酸エステル 10

LC-MS: $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 170.0 (\text{M}^+ - \text{BOC})$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1.27 s (9H), 1.65-2.0m (broad) (4.47H), 3.55m (1.15H), 3.62m (0.55H), 4.4 m (0.87H),

【0202】

t e r t -ブチル (2 R)-2-[(4 S)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボン酸エステル

LC-MS: $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 170.0 (\text{M}^+ - \text{BOC})$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6m (1.12H), 3.8m (0.78H), 3.6m(1.1H). 20

【0203】

t e r t -ブチル (2 R)-2-[(4 R)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボン酸エステル

LC-MS: $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 170.0 (\text{M}^+ - \text{BOC})$;

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , ppm): 1.47s (9H), 1.7-2.2m (broad) (4.30H), 3.6m (1.12H), 3.8m (0.78H), 3.6m(1.1H),

【0204】

t e r t -ブチル (2 R)-2-[(4 S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ピロリジン-1-カルボン酸エステル

LC-MS: $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 183.1 (\text{M}^+ - \text{BOC})$; 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 1.4s (9H), 1.50s(3.2H), 1.65-2.1m (broad) (4.20H), 3.4m (1.1H), 3.5bs (0.78H), 4.4m (0.94H).

【0205】

BOC保護されたヒダントインの脱保護を、DCM中40%トリフルオロ酢酸を用いて行い、最終化合物 5-(1-アミノエチル)-5-アルキルイミダゾリン-2,4-ジオン トリフルオロアセテートを、乾固するまで蒸留した後、エーテルによって沈澱させた。

【0206】

R-5-(S-1-アミノエチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸エステル 40

LC-MS (APCI): $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 144.2 (\text{m/z})$.

【0207】

R-5-(1-アミノエチル)-5-S-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸エステル

LC-MS (APCI): $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 158.2 (\text{m/z})$.

【0208】

R-5-(1-アミノエチル)-5-R-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸エステル

LC-MS (APCI): $\text{M}^+ + \text{H}^+ = 158.2 (\text{m/z})$.

【0209】

R-5-(1-アミノエチル)-5-S-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン トリフル
 オロ酢酸エステル

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 220.3 (m/z)$.

【0210】

(5R)-5-[(2S)-ピロリジン-2-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフル
 オロ酢酸エステル

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 169.1 (m/z)$.

【0211】

(5R)-5-[(2R)-ピロリジン-2-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 169.1 (m/z)$.

10

【0212】

(5R)-5-[(2S)-ピロリジン-2-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 169.1 (m/z)$.

【0213】

(5S)-5-[(2S)-ピロリジン-2-イル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 169.1 (m/z)$.

【0214】

(5S)-5-メチル-5-[(2R)-ピロリジン-2-イル]イミダゾリジン-2,4-ジ
 オン

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 183.21 (m/z)$.

20

【0215】

(c)式 II のヒダントインの製造

合成を、20ウェルプレート上で、手動で操作し、平行して行った。

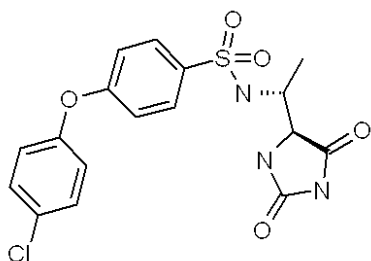
それぞれのウェルを、0.5 mlのDCM中の約7.5 μmol の対応する塩化スルホニルで満
 たし、次に0.5 mlのDCM(化合物の溶解に必要であれば少量のDMFを加える)中の約
 15-20 μmol の5-(1-アミノエチル)-5-アルキルイミダゾリジン-2,4-ジ
 オン トリフルオロ酢酸 エステルを加え、10 mgのジエチルアミノメチル ポリスチレン
 樹脂を加えた。混合物を終夜振盪し、200 mgのシリカゲルに通してろ過した(3-5 ml
 の酢酸エチルで洗浄した)。純度をLC-MSによってモニターした。溶液を乾固するま
 で蒸留し、十分な純度で予期された化合物を得た。

30

【0216】

4-R-(4-クロロフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イ
 ル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化108】



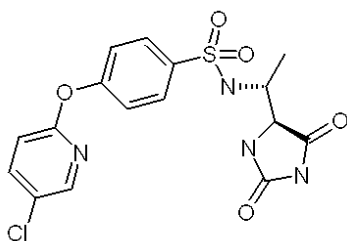
40

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 411.1 (m/z)$.

【0217】

4-R-(5-クロロピリジン-2-オキシ)-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン
 -4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化109】

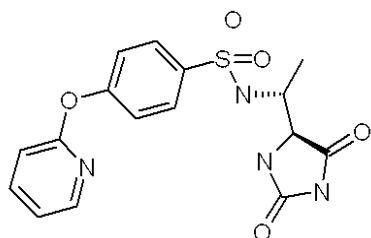


LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 412.1$ (m/z).

【0218】

R-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-S-4-イル)エチル)-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド 10

【化110】



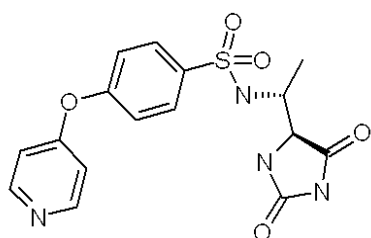
LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 378.9$ (m/z).

20

【0219】

R-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-S-4-イル)エチル)-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化111】



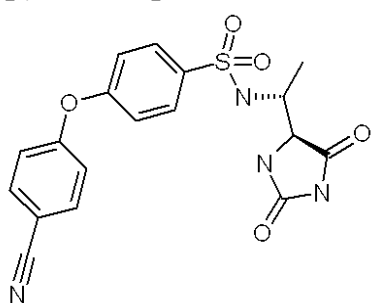
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 378.9$ (m/z).

【0220】

4-R-(4-シアノフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化112】



40

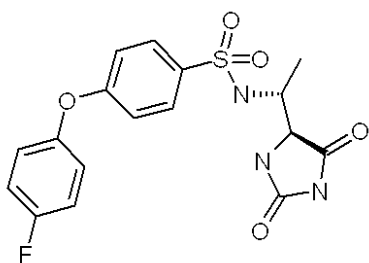
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 401.5$ (m/z).

【0221】

4-R-(4-フルオロフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化113】

50



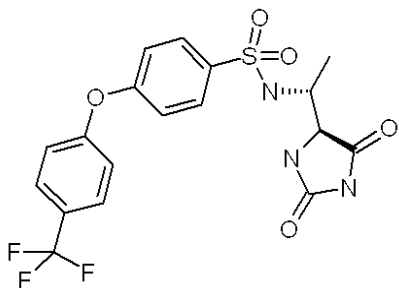
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 394.3 (m/z)$.

【0222】

10

4-R-(4-トリフルオロメチルフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化114】



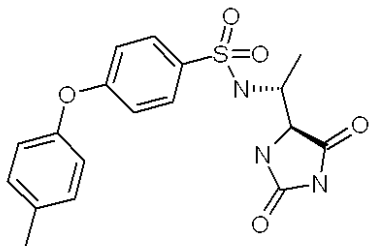
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 444.4 (m/z)$.

【0223】

4-R-(4-メチルフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化115】



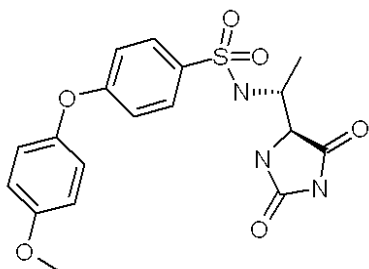
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 389.43 (m/z)$.

【0224】

4-R-(4-メトキシフェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化116】



40

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 406.4 (m/z)$.

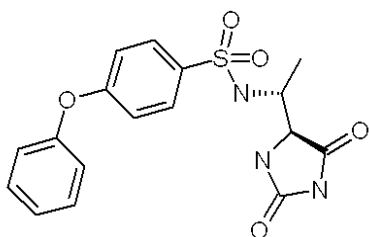
【0225】

4-R-(4-フェノキシ-N-(1-(2,5-ジオキソイミダゾリン-4-S-イル)-

50

エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化117】



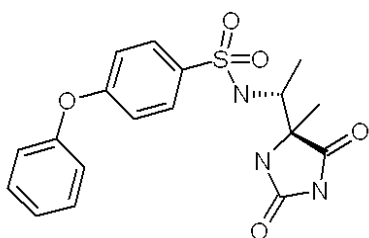
LC-MS (APCI): $M^+ + 2H^+ = 376.2 (m/z)$.

10

【0226】

R-N-(1-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチル-4-フェノキシベンゼンスルホンアミド

【化118】



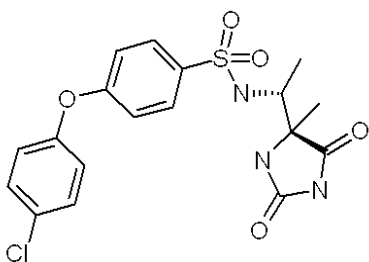
20

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 390.4 (m/z)$.

【0227】

4-(4-クロロフェノキシ(henoxy))-N-(1-(4-S-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化119】



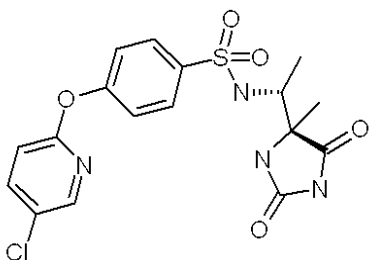
30

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 423.4 (m/z)$.

【0228】

4-(5-クロロピリジル-2-オキシ)-N-(1-(4-S-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化120】



40

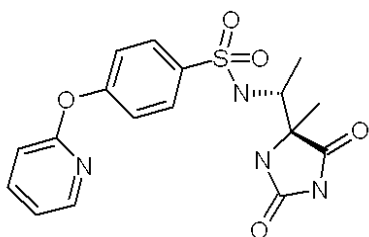
LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 424.4 (m/z)$.

【0229】

N-(1-(4-S-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)

50

－４－（ピリジン－２－イルオキシ）ベンゼンスルホンアミド
【化１２１】

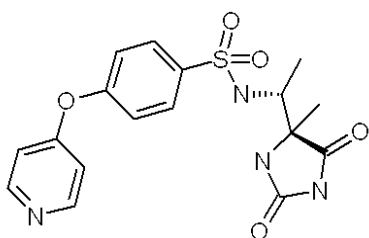


LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 392.4 (m/z)$.

10

【０２３０】

N－（１－（４－Ｓ－メチル－２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－Ｒ－イル）－エチル）
－４－（ピリジン－２－イルオキシ）ベンゼンスルホンアミド
【化１２２】

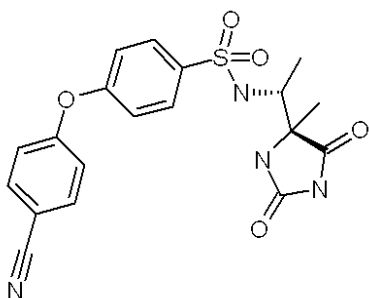


20

LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 392.4 (m/z)$.

【０２３１】

４－（４－シアノフェノキシ－N－（１－（４－Ｓ－メチル－２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－Ｒ－イル）－エチル）ベンゼンスルホンアミド
【化１２３】



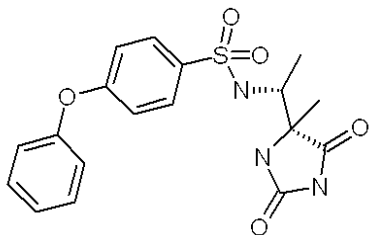
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 415.4 (m/z)$.

【０２３２】

R－N－（１－（４－メチル－２，５－ジオキソイミダゾリジン－４－Ｒ－イル）－エチル）
－４－フェノキシベンゼンスルホンアミド
【化１２４】

40



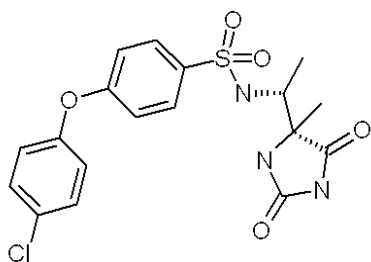
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 390.4 (m/z)$.

【０２３３】

４－（４－クロロフェノキシ(henoxy)－N－（１－（４－Ｒ－メチル－２，５－ジオキソイミ 50

ダゾリジン-4-R-イル)-エチル ベンゼンスルホンアミド

【化125】



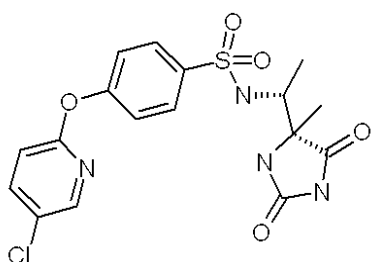
10

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 423.4$ (m/z).

【0234】

4-(5-chloropyridin-2-yl)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)benzenesulfonamide

【化126】



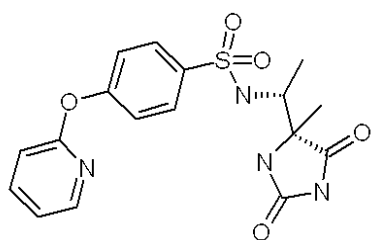
20

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 424.4$ (m/z).

【0235】

N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide

【化127】



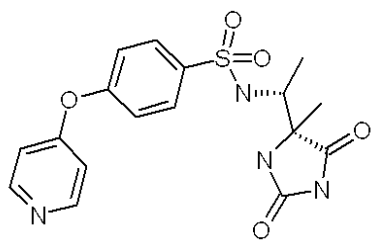
30

LC-MS (APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z).

【0236】

N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yl)benzenesulfonamide

【化128】



40

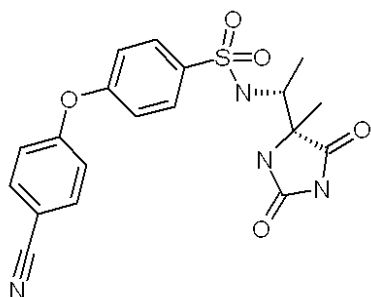
LC-MS (APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z).

【0237】

4-(4-siafenoxi)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)benzenesulfonamide

50

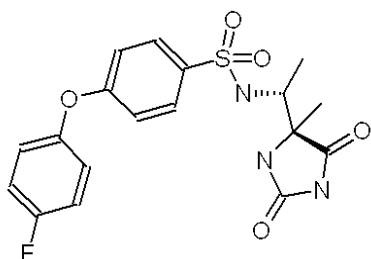
ン-4-R-イル)-エチル ベンゼンスルホンアミド
【化129】



10

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 415.4$ (m/z).
【0238】

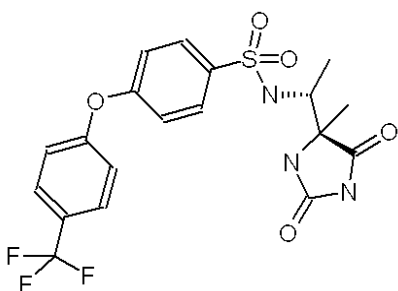
4-(4-フルオロフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチル ベンゼンスルホンアミド
【化130】



20

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 407.4$ (m/z).
【0239】

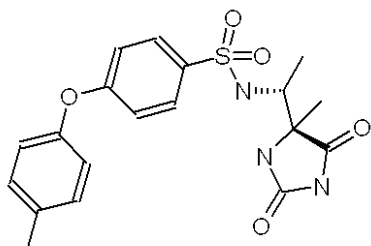
4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチル ベンゼンスルホンアミド
【化131】



30

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 458.4$ (m/z).
【0240】

4-(4-メチルフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチル ベンゼンスルホンアミド
【化132】



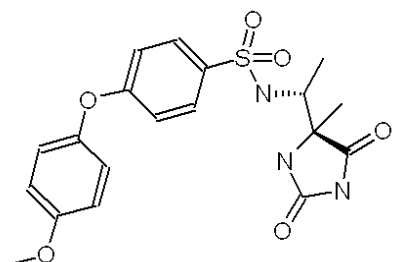
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 404.5$ (m/z).

【0241】

4-(4-メトキシフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチルベンゼンスルホンアミド

【化133】



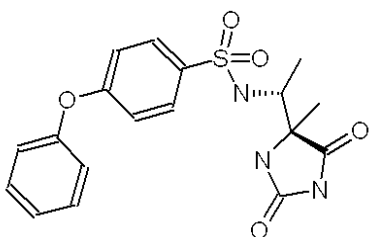
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z).

【0242】

4-(4-フェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-S-イル)-エチルベンゼンスルホンアミド

【化134】



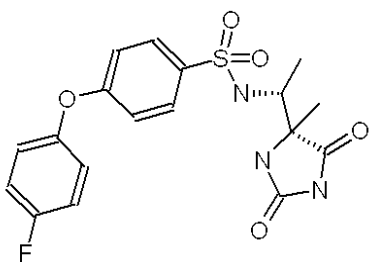
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 390.5$ (m/z).

【0243】

4-(4-フルオロフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチルベンゼンスルホンアミド

【化135】



30

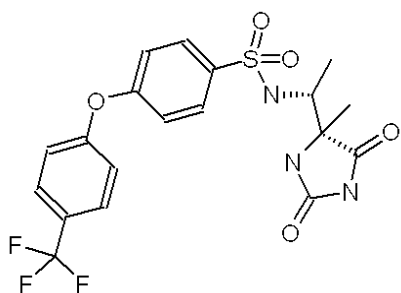
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 407.4$ (m/z).

【0244】

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチルベンゼンスルホンアミド

【化136】

40

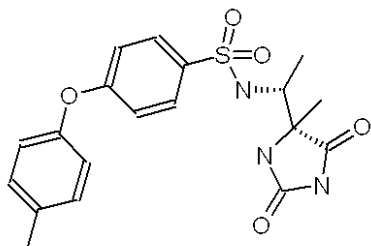


LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 458.4 (m/z)$.

【0245】

4-(4-メチルフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化137】

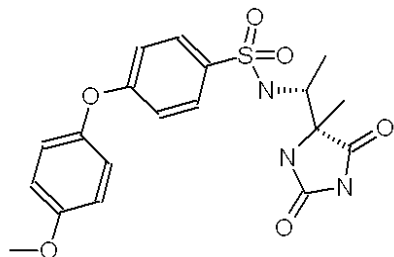


LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 404.5 (m/z)$.

【0246】

4-(4-メトキシフェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化138】

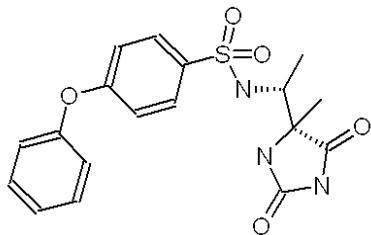


LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 420.5 (m/z)$.

【0247】

4-(4-フェノキシ-N-(1-(4-R-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化139】



LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 390.5 (m/z)$.

【0248】

4-(4-クロロフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

10

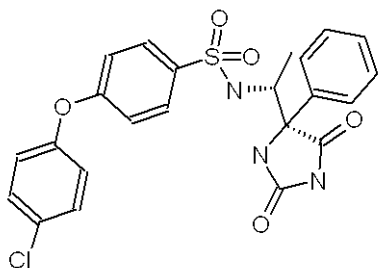
20

30

40

50

【化 1 4 0】

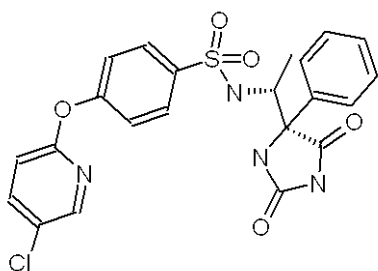
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 486.8$ (m/z).

10

【0 2 4 9】

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-フェニルイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 1】



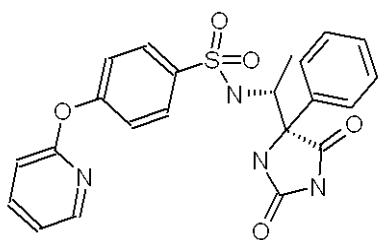
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 487.8$ (m/z).

【0 2 5 0】

N-(1-S-(2,5-ジオキソ-4-フェニルイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 2】



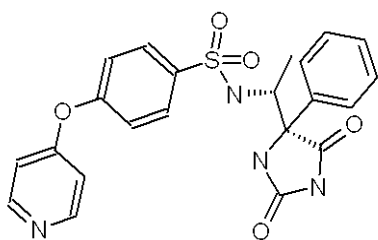
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (m/z).

【0 2 5 1】

N-(1-S-(2,5-ジオキソ-4-フェニルイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル-4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 3】



40

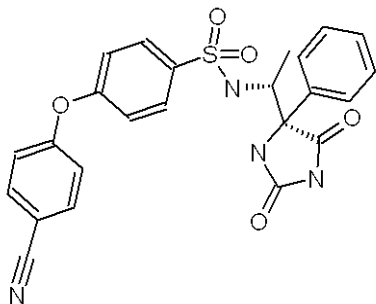
LC-MS (APCI) : $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (m/z).

【0 2 5 2】

4-(4-シアノフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-フェニルイミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

50

【化 1 4 4】



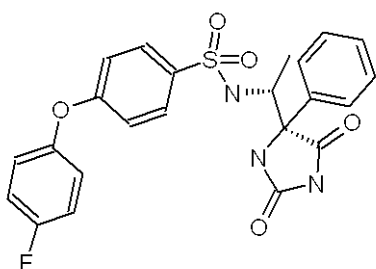
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 477.6 (m/z)$.

【0 2 5 3】

4-(4-フルオロフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 5】



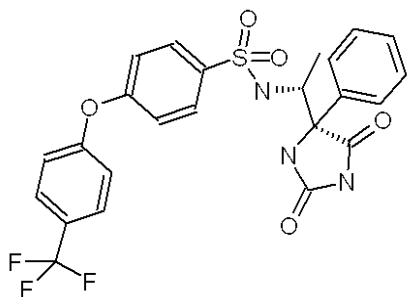
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 470.5 (m/z)$.

【0 2 5 4】

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 6】



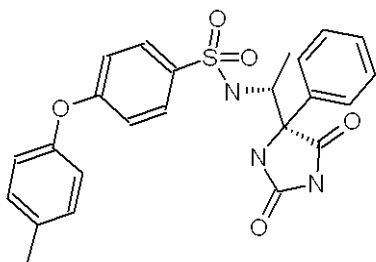
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 519.1 (m/z)$.

【0 2 5 5】

4-(4-メチルフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド 40

【化 1 4 7】



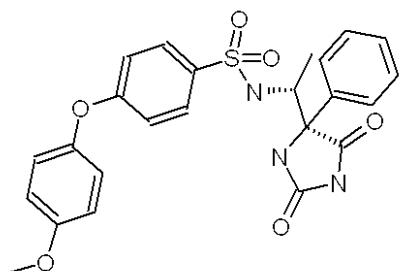
50

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 466.4 (m/z)$.

【0256】

4-(4-メトキシフェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化148】



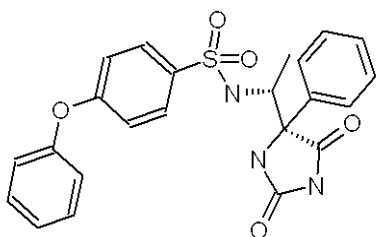
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 482.4 (m/z)$.

【0257】

4-(4-フェノキシ)-N-(1-((2,5-ジオキソ-4-S-フェニル-イミダゾリジン-4-R-イル)-エチル)ベンゼンスルホンアミド

【化149】



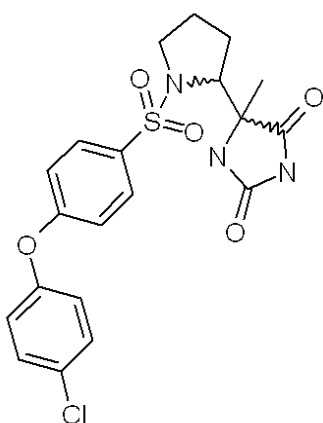
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 452.5 (m/z)$.

【0258】

5-(1-{[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化150】



30

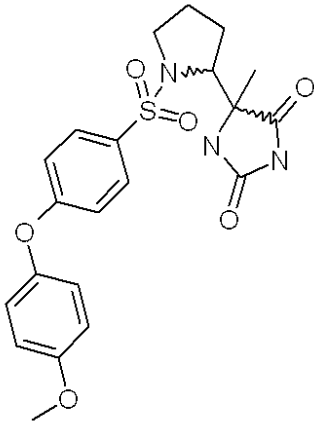
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 450.5 (m/z)$.

【0259】

5-(1-{[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化151】

40



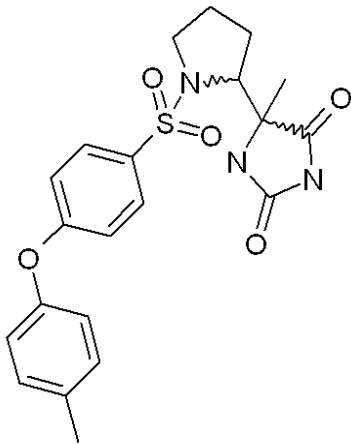
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 446.2$ (m/z).

【0260】

5-(1-([4-(4-methylphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidin-2,4-dione

【化152】



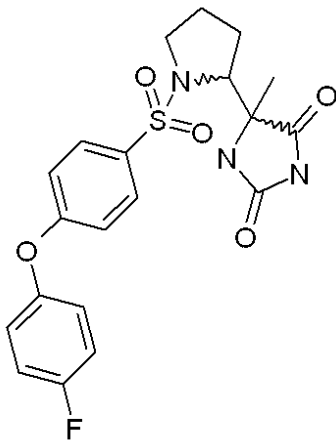
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 430.1$ (m/z).

【0261】

5-(1-([4-(4-fluorophenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidin-2,4-dione

【化153】



40

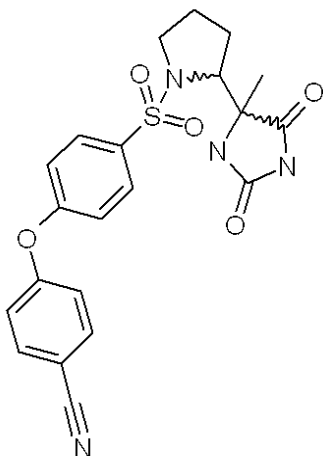
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 434.1$ (m/z).

【0262】

50

(1- {[4-(4-シアノフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)-5-
メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化154】



10

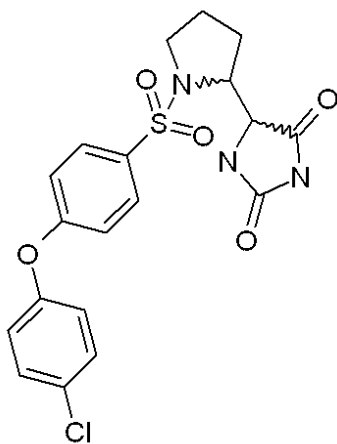
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 441.1$ (m/z).

【0263】

5-(1- {[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)イ
ミダゾリジン-2,4-ジオン

20

【化155】



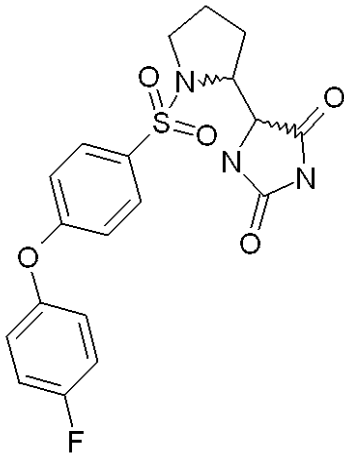
30

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 436.1$ (m/z).

【0264】

5-(1- {[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)
イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化156】



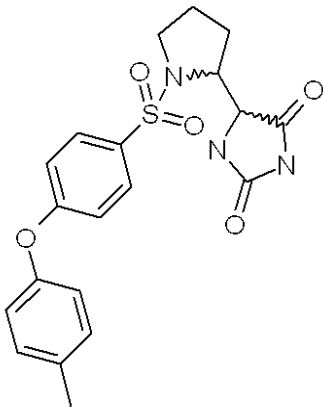
10

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 420.1$ (m/z).

【0265】

5-(1-([4-(4-methylphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-2,4-dione

【化157】



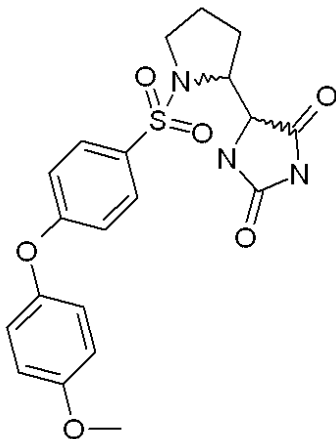
20

LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 416.1$ (m/z).

【0266】

5-(1-([4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-2,4-dione

【化158】



40

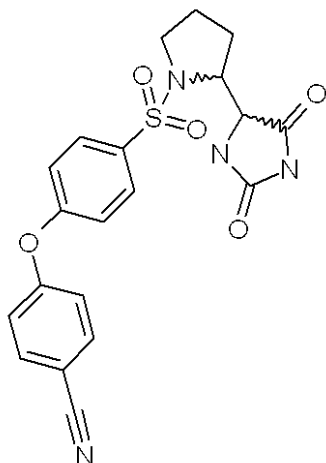
LC-MS (APCI) : $M^+ + H^+ = 432.1$ (m/z).

【0267】

50

5-(1-{[4-(4-シアノフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピロリジン-2-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化159】



10

LC-MS (APCI): $M^+ + H^+ = 427.1$ (m/z).

【0268】

実施例 4

[(4R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物, [(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物、または[(R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]-メタンスルホニル塩化物を、適切な第1級アミンまたは第2級アミンと反応させ、下記のリストに挙げた化合物を得た。全てのアミンは、市販されているものを用いた。

【0269】

乾燥テトラヒドロフラン(0.70 ml)中の塩化スルホニル(0.060 mmol)と、アミン(0.060 mmol)と、トリエチルアミン(0.0084 ml, 0.060 mmol)を、室温で終夜撹拌した。ポリスチレン メチルイソシアネート(0.025 g, 0.030 mmol)を加え、混合物を終夜振盪した。白色の懸濁液をろ過し、固体をテトラヒドロフラン(2×1 ml)でリンスした。ろ液を蒸留し、白色の固体を水(5 ml)に懸濁し、フィルターで集め、水(2×1 ml)で洗浄し、吸引して遊離の水を除き、真空下、45℃で終夜乾燥し、表題化合物を得た。

【0270】

出発物質を下記の通りに製造した。

5-メチル-5-{[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン
スチール製の容器に、エタノールと水(315 ml/135 ml)を入れた。31.7 g (0.175 mol)のベンジルチオアセトンと、22.9 g (0.351 mol)のシアン化カリウムと、84.5 g (0.879 mol)の炭酸アンモニウムを加えた。密閉した反応容器を油浴(油浴温度 90℃)中に置き、3時間勢いよく撹拌した。反応容器を氷-水で冷却し(0.5時間)、黄色がかったスラリーを乾固するまで蒸留し、固体の残さを400 mlの水と700 mlの酢酸エチルの層間に分配し、分離した。水相を酢酸エチル(300 ml)で抽出した。合わせた有機相を(150 ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、乾固するまで蒸留した。生成物が結晶化しなかった場合は、300 mlのジクロロメタンを油状物に加えた。蒸留し、生成物をわずかに黄色がかった粉末として得た(43.8 g, 90%)。

LC-MS (APCI): m/z 251.1 (MH^+);

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, $J=14.0$ Hz); 1.29 (3H, s);

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

【0271】

50

(5S)-5-メチル-5-[[[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system の 250 mm×50 mm カラムを用いて、ラセミ物質のキラル分離によって製造した。用いた固定相は CHIRALPAK AD であり、溶出液=メタノール、流速=89 ml/分、温度=環境温度、UV=220 nm、試料濃度=150 mg/ml、注入体積=20 mlであった。

表題化合物の保持時間=6分；

キラル純度の分析は、250 mm×4.6 mm CHIRALPAK-AD カラム (Daicel)を用いて、流速=0.5 ml/分、溶出液=エタノール、UV=220 nm、温度=環境温度で行った。

表題化合物の保持時間=9.27分；

推定キラル純度 > 99% ee.

LC-MS (APCI) : m/z 251.1 (MH+) ;

[α]_D = -30.3° (c = 0.01 g/ml, MeOH, T = 20°C) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s);

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

【0272】

(5R)-5-メチル-5-[[[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system の 250 mm×50 mmのカラムを用いて、ラセミ物質のキラル分離によって製造した。用いた固定相は CHIRALPAK AD であり、溶出液=メタノール、流速=89 ml/分、温度=環境温度、UV=220 nm、試料濃度=150 mg/ml、注入体積=20 mlであった。

表題化合物の保持時間=10分；

キラル純度の分析は、250 mm×4.6 mmの CHIRALPAK-AD カラム (Daicel) を用いて、流速=0.5 ml/分、溶出液=エタノール、UV=220 nm、温度=環境温度で行った。

表題化合物の保持時間=17.81分；

推定キラル純度 > 99% ee ;

LC-MS (APCI) : m/z 251.0 (MH+) ;

[α]_D = +30.3° (c = 0.01 g/ml, MeOH, T = 20°C) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s);

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97, 36.40, 23.16.

【0273】

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル 塩化物

(5S)-5-メチル-5-[[[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(42.6 g, 0.17 mol)を、AcOH(450 ml)とH₂O(50 ml)の混合液に溶解した。混合物を氷/水浴中に浸し、Cl₂(g)を溶液にバブルし、ガスの流速を、温度が+15未満に保たれるよう調節した。25分後、溶液の色が黄色-緑色となり、試料をLC/MS およびHPLC分析にかけた。出発物質は、消費されていることが示された。黄色の透明な溶液を30分間攪拌し、不透明な溶液/スラリーが形成された。

溶媒をロータリーエバポレーターで、+37°Cの温度の水浴を用いて除去した。黄色がかった固体をトルエン(400 ml)中に懸濁し、溶媒を同じロータリーエバポレーターで除去した。これを1回以上繰り返した。次に、粗生成物をイソヘキサン(400 ml)に懸濁し、攪拌しながら+40°Cまで暖め、スラリーを室温まで冷却した後、不溶性の生成物をろ過によって除き、イソヘキサン(6×100 ml)で洗浄し、減圧下、+50°Cで終夜乾燥し

10

20

30

40

50

た。これでわずかに黄色の粉末として生成物を得た。36.9 g (95%)の表題化合物を得た。

HPLCによる純度 = 99% ;

NMRもこの純度を支持した。

$[\alpha]_D = -12.4^\circ$ ($c = 0.01$ g/ml, THF, $T = 20^\circ\text{C}$) ;

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8) : δ 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, $J=14.6\text{Hz}$); 1.52 (s, 3H, CH_3) ;

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8) : δ 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

【0274】

[(4R)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩 10
化物

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩
化物で記載された手順に従った。

(5R)-5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチルイミダゾリジン-2,4-ジ
オン (10.0 g, 40 mmol) から出発した。8.78 g (収率 : 96%) の表題化合物を得た
。

NMRによる純度 > 98% ;

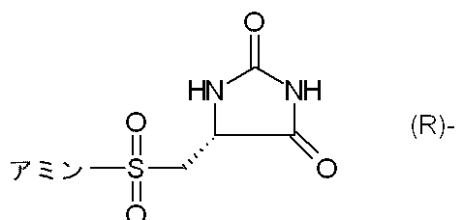
$[\alpha]_D = +12.8^\circ$ ($c = 0.01$ g/ml, THF, $T = 20^\circ\text{C}$) ;

$^1\text{H-NMR}$ (THF- d_8) : δ 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, $J=14.6\text{Hz}$); 1.52 (s, 3H, CH_3) ;

$^{13}\text{C-NMR}$ (THF- d_8) : δ 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.

【0275】

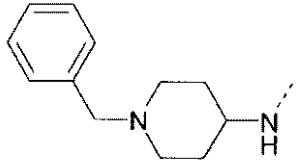
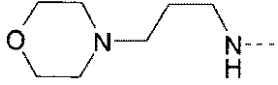
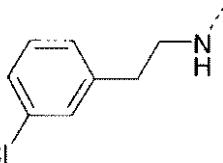
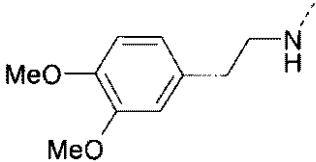
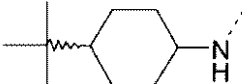
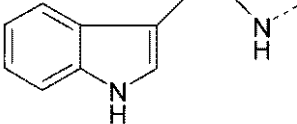
【化160】



下の表は、上記の構造のそれぞれの化合物におけるアミン基である。

【0276】

【表6】

 MW. 366 m/z 367 (M+1)	 MW. 373.43 m/z 374 (M+1)
 MW. 320 m/z 321 (M+1)	 MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
 MW. 357.39 m/z 358 (M+1)	 MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
 MW. 336.37 m/z 337 (M+1)	

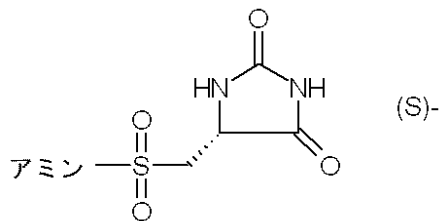
10

20

30

【 0 2 7 7 】

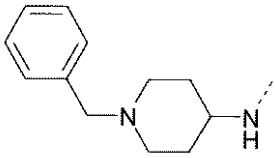
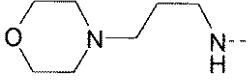
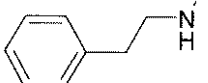
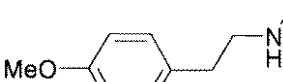
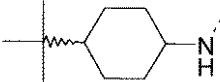
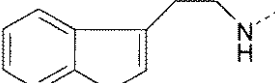
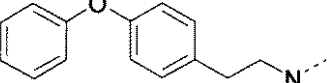
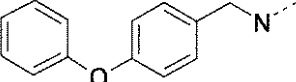
【 化 1 6 1 】



下記の表は、上記の化合物におけるアミン基である。

【 0 2 7 8 】

【 表 7 】

 MW. 366 m/z 367 (M+1)	 MW. 373.43 m/z 374 (M+1)
 MW. 320 m/z 321 (M+1)	 MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
 MW. 357.39 m/z 358 (M+1)	 MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
 MW. 336.37 m/z 337 (M+1)	 MW. 403.46 m/z 404 (M+1)
 MW. 389.43 m/z 390 (M+1)	

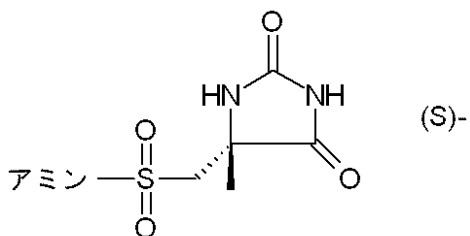
10

20

30

【 0 2 7 9 】

【 化 1 6 2 】

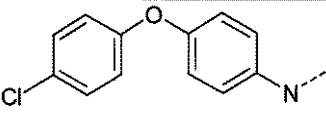
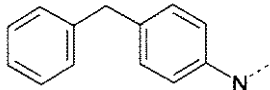
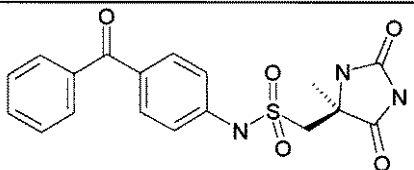


下記の表は、上記の構造のそれぞれの化合物におけるアミン基である。

40

【 0 2 8 0 】

【 表 8 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	MW. 375.41 m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 374 (MH ⁺) MW. 373.43
	m/z 388 (MH ⁺) MW. 387.42

10

【0281】

N-[4-(4-クロロフェノキシ)-フェニル]-C-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メタンスルホンアミド

LC-MS (APCI): m/z 410 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1 H, s); 9.89 (1 H, s); 8.04 (1 H, s); 7.45-7.39 (2 H, m); 7.25-7.19 (2 H, m); 7.06-6.97 (4 H, m); 3.54 (1 H from ABq, J=14.1 Hz); 1.31 (3 H, s).

20

【0282】

N-(4-ベンジルフェニル)-C-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メタンスルホンアミド

LC-MS (APCI): m/z 374 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.82 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.33-7.05 (9 H, m); 3.49, 3.36 (1 H each, ABq, J=16.2 Hz); 1.28 (3 H, s).

【0283】

N-(4-ベンゾイルフェニル)-C-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メタンスルホンアミド

LC-MS (APCI): m/z 388 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (1 H, s); 10.58 (1 H, s); 8.08 (1 H, s); 7.76-7.62 (5 H, m); 7.60-7.52 (2 H, m); 7.33-7.27 (2 H, m); 3.68, 3.52 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 1.33 (3H, s).

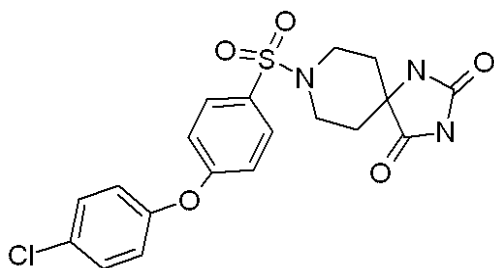
30

【0284】

実施例 5

N-Boc-4-ピペリドンから、実施例3に記載された方法によって製造される。

【化163】

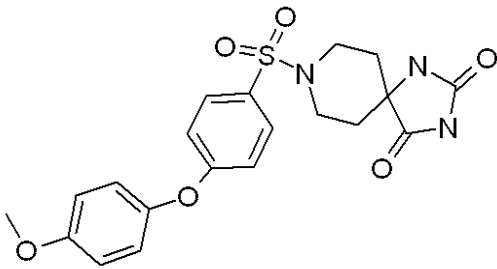


40

m/z 437 (MH⁺); MW. 435.89.

【0285】

【化164】

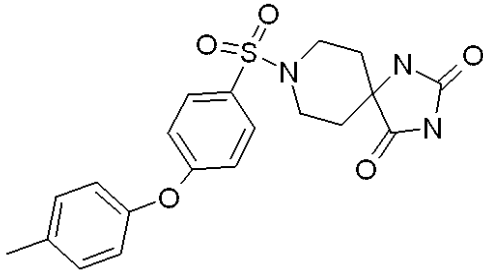


m/z 432 (MH⁺); MW. 431.47.

【0 2 8 6】

【化 1 6 5】

10

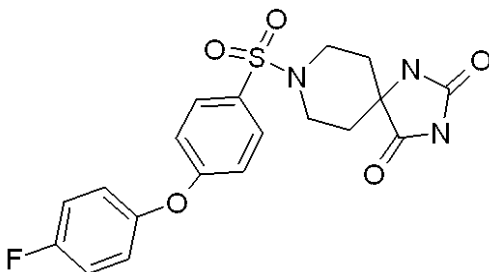


m/z 416 (MH⁺); MW. 415.47.

【0 2 8 7】

【化 1 6 6】

20

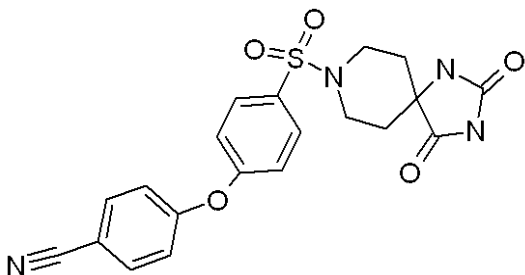


m/z 420 (MH⁺); MW. 419.43.

【0 2 8 8】

【化 1 6 7】

30



m/z 427 (MH⁺); MW. 426.45.

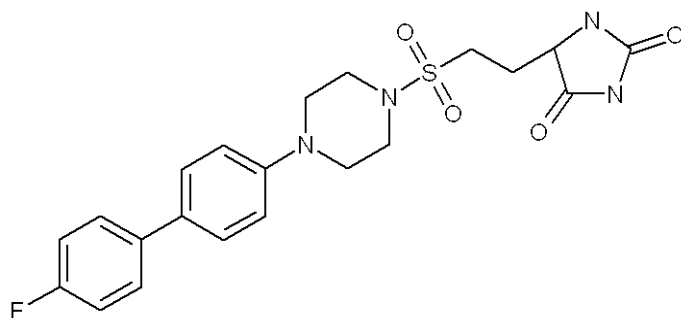
【0 2 8 9】

実施例 6

5-(2-{[4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル]スルホニル}エチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

【化 1 6 8】

40



5 mlのジクロロメタン中の1-(4-フルオロフェニル)-フェニルピペラジン(0.125 mg, 0.48 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.06 ml, 0.5 mmol)と、2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)-1-エタンスルホニル 塩化物(0.113 ml, 0.48 mmol)を加えた。混合物を18時間攪拌し、DCMで25 mlになるまで希釈し、1 NのHCl(5 ml)と飽和NaHCO₃(5 ml)で抽出し、乾燥し、蒸留し、結晶化した(EtOH-ジオキサン)。

LC-MS (APCI) : m/z 446.9 (MH⁺) ;

¹H-NMR δ : 1.95m (1H); 2.1m (1.15H), 3.2 m (13.3H), 4.1m (1H), 7.05d (2H), 7.25d (2.1H), 7.65d (2.2H), 7.80d (1.8H), 8.0 bs (NH).

【0290】

出発物質を下記の通りに製造した。

2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)-1-エタンスルホニル 塩化物

25 mlのAcOHと2 mlの水の混合液中の5-(2-{[2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)エチル]ジスルファニル}エチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(6.9 mol)の懸濁液に、強く攪拌しながら、氷浴中に置いたガス注入用チューブとサーモメーターと短い還流管を付けた三口フラスコ中で、塩素ガスを、15分間(全ての沈殿物が溶解するまで)、最高温度+5℃でバブルした。次に、それをさらに15分間攪拌し、少量になるまで真空下で蒸留し(最高温度30℃)、50 mlのジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃(約25 ml)で、次に、10% チオ硫酸ナトリウムで注意深く振盪し、乾燥し、蒸留し、THF-ヘキサンから結晶化した(Lora-Tamayo, M. et al, 1968, An. Quim., 64(6): 591-606)。

¹H-NMR : δ 2.55m (1.1H), 2.65m (1.8H), 2.70m (1H), 4.55m (1H).

【0291】

5-(2-{[2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)エチル]ジスルファニル}エチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

市販のRS ホモシステイン(0.18 mol)を、25 mlの水中に懸濁し、シアン化カリウム1.5 g(0.2 mol)を加え、混合物を100℃で45分間攪拌した。次に、それをやや冷却し、10 mlの10% HClを一度に加え、混合物を再度100℃で50分間攪拌した。それを冷蔵庫に終夜おき、結晶をろ過し、水で連続的に洗浄し、真空下で乾燥した。

LC-MS (APCI) m/z 319.1 (MH⁺).

【0292】

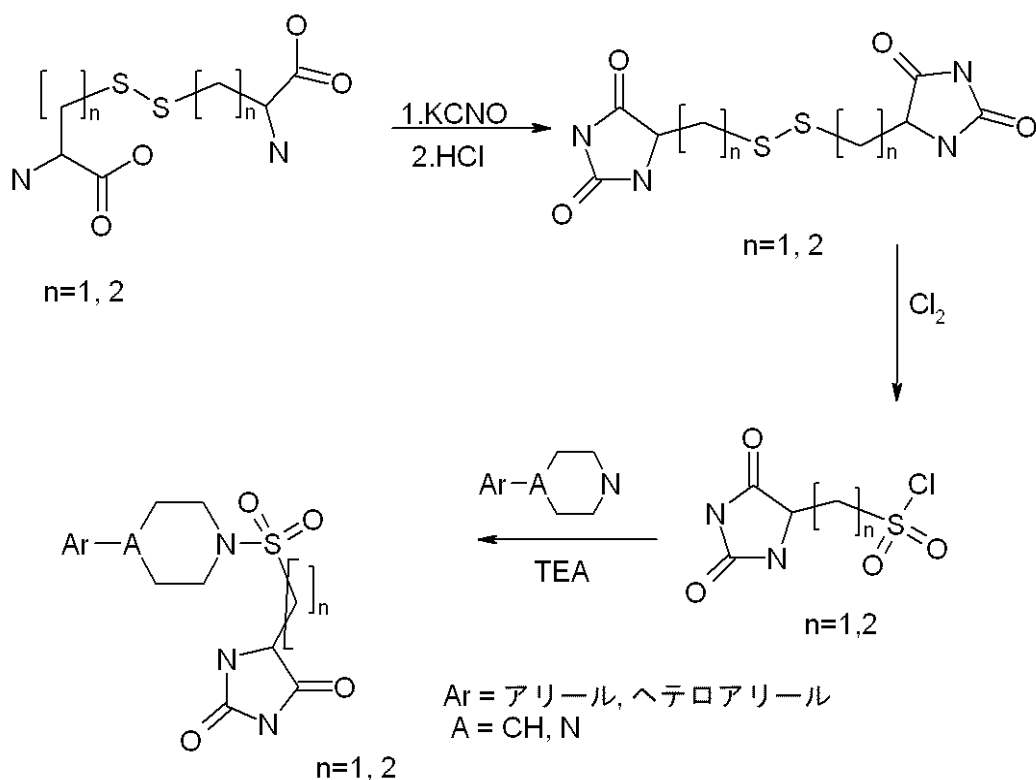
一般化した全反応スキームを以下に示す。

【化169】

20

30

40



10

20

【0293】

実施例 7

(5R)-5-{[(4-フェニル-1-ピペラジニル)スルホニル]メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン

表題化合物を、実施例6に示したスキームに従って製造した。

2.5 mlのTHF中のR-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニル塩化物(100 mg, 0.47 mmol)の溶液に、2.5 mlのTHF中の1-フェニルピペラジン(85 mg, 0.52 mmol)と、65 μ lのトリエチルアミン(0.52 mmol)の溶液を、シリンジを介して一度に加えた。混合物を3時間攪拌し、沈澱した塩化トリエチルアンモニウムをろ過し、少量のTHFで2回洗浄し、蒸留し、EtOHと少量のAcOHから再結晶した。

30

LC-MS (APCI): m/z 339.1 (MH⁺);

¹H-NMR δ 2.5 m (2H), 3.1bs (6.5H), 3.3m (2.5H), 4.55m (1H), 6.8 t (1H), 6.9d (1.8H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1.7H).

【0294】

出発物質を、以下のように製造した。

R-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニル 塩化物

25 mlのAcOHと2 mlの水の混合液中の、R-5-{[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(6.9 mol)の懸濁液に、強く攪拌しながら、氷浴上に置いたガス注入用チューブとサーモメーターと短い還流管を付けた三口フラスコ中で、塩素ガスを15分間(全ての沈殿物が溶解するまで)、最高温度+5℃でバブルした。次に、それをさらに15分間攪拌し、少量になるまで真空下で蒸留し(最高温度 30℃)、50 mlのジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃(約25 ml)で、次に10% チオ硫酸ナトリウムで、注意深く振盪し、乾燥し、蒸留し、THF-ヘキサンから結晶化した(Lora-Tamayo, M. et al, 1968, An. Quim., 64(6): 591-606)。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.21m (1.1H), 3.3m (0.7H), 4.65m (1H).

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH⁺).

【0295】

50

R-5-({[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

市販のR-システイン(0.18 mol)を、25 mlの水に懸濁し、シアン化カリウム 1.5 g (0.2 mol)を加え、混合物を100℃で45分間攪拌した。次に、それをやや冷却し、10 mlの10%のHClを一度に加え、混合物を再度100℃で50分間攪拌した。それを冷蔵庫に終夜置き、結晶をろ過し、水で連続的に洗浄し、真空下で乾燥した。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH+).

【0296】

実施例 8

(5S)-5-({[(4-フェニル-1-ピペラジニル)スルホニル]メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン

10

表題化合物を、実施例6に示されたスキームに従って製造した。2.5 mlのTHF中のS-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニル塩化物(100 mg, 0.47 mmol)の溶液に、2.5 mlのTHF中の1-フェニルピペラジン(85 mg, 0.52 mmol)と、65 μlのトリエチルアミン(0.52 mmol)を、シリンジで1度に加えた。混合物を3時間攪拌し、沈殿した塩化トリエチルアンモニウム塩をろ過し、少量のTHFで2回洗浄し、蒸留し、EtOHと少量のAcOHから再結晶した。

LC-MS (APCI): m/z 339.1 (MH+);

¹H-NMR: δ 2.5 m (2H), 3.1bs (6.5H), 3.3m (2.5H), 4.55m (1H), 6.8 t (1H), 6.9d (1.8 8H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1.7H).

20

【0297】

出発物質は、下記の通りに製造した。

S-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニル塩化物

25 mlのAcOHと2 mlの水の混合液中の、S-5-({[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(6.9 mol)の懸濁液に、強く攪拌しながら、氷浴上に置いたガス注入用チューブとサーモメーターと短い還流管を付けた三口フラスコ中で、塩素ガスを15分間(全ての沈殿物が溶解するまで)、最高温度+5℃でバブルした。次に、それをさらに15分以上攪拌し、少量になるまで真空下で蒸留し(最高温度 30℃)、50 mlのジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃(約25 ml)で、次に10% チオ硫酸ナトリウムで注意深く振盪し、乾燥し、蒸留し、THF-ヘキサンから結晶化した(Lora-Tamayo, M. et al, 1968, An. Quim., 64(6): 591-606)。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.2m (0.9H), 3.35m (0.9H), 4.50m (1H).

【0298】

S-5-({[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

市販のS-システイン(0.18 mol)を、25 mlの水中で懸濁し、シアン化カリウム 1.5 g (0.2 mol)を加えた。混合物を100℃で45分間攪拌した。次に、それをやや冷却し、10 mlの10% HClを1度に加え、混合物を再度100℃で50分間攪拌した。それを終夜冷蔵庫に置き、結晶をろ過し、水で連続的に洗浄し、真空下で乾燥した。

40

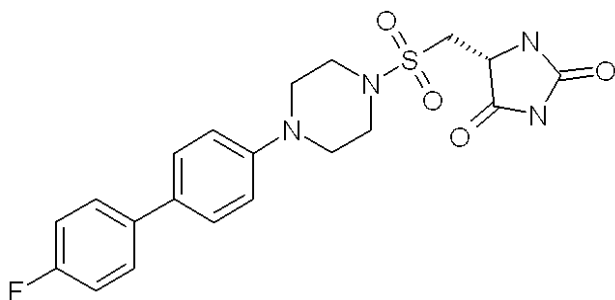
LC-MS (APCI): m/z 291.1 (MH+).

【0299】

実施例 9

(R)-5-((4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル)スルホニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

【化170】



[(R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物(0.0127 g, 0.060 mmol)と、1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン(0.0154 g, 0.060 mmol)と、トリエチルアミン(0.0084 ml, 0.060 mmol)と、乾燥テトラヒドロフラン(0.70 ml)を、室温で終夜攪拌した。ポリスチレン メチルイソシアネート(0.025 g, 0.030 mmol)を加え、混合物を終夜振盪した。白色懸濁液を注意深く丸底フラスコに移し、樹脂をテトラヒドロフラン(2×1 ml)ですすぎ、洗浄液を懸濁液のバルクに移した。溶媒を蒸留し、白色固体を水(5 ml)中で懸濁し、フィルター上に集め、水(2×1 ml)で洗浄し、遊離の水を吸引し、真空下、45℃で終夜乾燥し、約0.010 gの表題化合物を得た。

LC-MS (APCI): m/z 434 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.8 (1H, bs), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 7.63 (2H, d, J₁=5Hz, J₂=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.45 (1H, ddd, J₁=2Hz, J₂=4Hz, J₃=6Hz), 3.51 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=7Hz), 3.44 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=4Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; 水のシグナルにより不明確) ppm;

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 173.7, 161.3 (d, J=243Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d, J=3Hz), 130.1, 127.7 (d, J=8Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d, J=21Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

【0300】

出発物質は、以下のように製造した。

[(R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物を、Mosher et al, 1958, J. Org. Chem 23:1257 に従って製造した。

【0301】

1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン
4-ブロモ-4'-フルオロビフェニル(4.46 g, 17.8 mmol)と、N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン(3.97 g, 21.3 mmol)と、ナトリウム tert-ブトキシド(2.39 g, 24.9 mmol)と、ラセミ体の2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(rac-BINAP)(0.082 g, 0.131 mmol)と、ビス-(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(0.041 g, 0.045 mmol)と、乾燥トルエン(45 ml)を、窒素雰囲気下、80℃で6時間攪拌した。混合物を熱ろ過し、固体を熱トルエンで2回洗浄し、ろ液を真空下で濃縮し、赤橙色の粗生成物を得た。それをエーテル(50 ml)と共に2時間攪拌した。固体をろ過して取り、少量のエーテルで洗浄し、真空下、45℃で終夜乾燥し、5.57 g (収率: 88%)のtert-ブチル 4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジン カルボン酸エステルを得た。この生成物(5.52 g, 15.5 mmol)を、ジオキサン(150 ml)に溶解し、室温で、4 M 塩酸(8.1 ml)と共に終夜攪拌した。濃塩酸(3.0 ml)を加え、攪拌し、45℃で1.5時間、そして60℃で1時間攪拌した。溶液を乾固するまで濃縮し、固体をエーテル(100 ml)でトリチュレートし、ろ過し、少量のエーテルで洗浄し、真空下、45℃で2時間乾燥し、5.26 g (収率: 103%)の1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン 二塩酸塩を、明黄色の塩として得た。

LC-MS (APCI): m/z 257 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.40 (2H, bs), 7.64 (2H, dd, J₁=6Hz, J₂=9Hz), 7

.55 (2H, d, J=9Hz), 7.24 (2H, t, J=9Hz), 7.07 (2H, d, J=9Hz), 3.46-3.41 (4H, m), 3.25-3.17 (4H, m).

【0302】

該塩を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、それをジクロロメタンに溶解した。Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、有機相を濃縮し、表題化合物を灰白色の固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.61 (2H, dd, J₁=6Hz, J₂=9Hz), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.22 (2H, t, J=9Hz), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 3.10-3.06 (4H, m), 2.86-2.81 (4H, m).

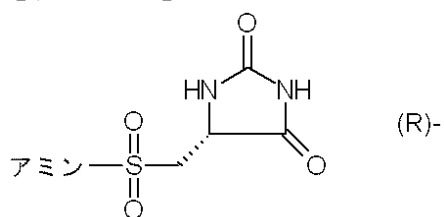
【0303】

実施例 10

実施例 9 に記載の手順と類似の手順を用いる。[(4R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物を、適切な第 1 級アミンもしくは第 2 級アミンと反応させ、下記のリストに挙げた化合物を得る。用いた全てのアミンは、市販されている。

【0304】

【化 171】



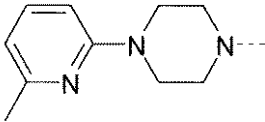
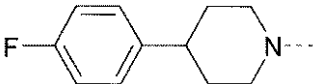
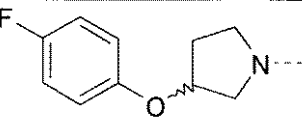
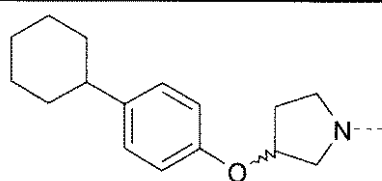
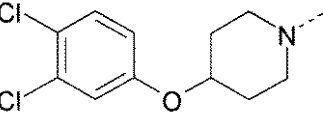
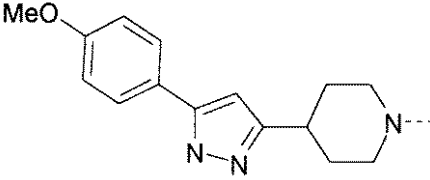
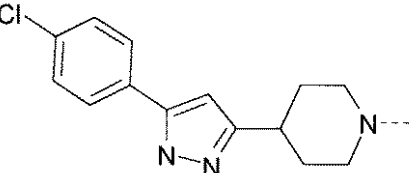
10

20

下記の表は、上記の構造のそれぞれの化合物におけるアミン基である。

【0305】

【表 9】

 MW. 353.40 m/z 354 (MH⁺)	 MW. 355.39 m/z 356 (MH⁺)
 MW. 357.36 m/z 358 (MH⁺)	 MW. 421.52 m/z 422 (MH⁺)
 MW. 422.29 m/z 423 (MH⁺)	 MW. 433.49 m/z 434 (MH⁺)
 MW. 437.91 m/z 438 (MH⁺)	

10

20

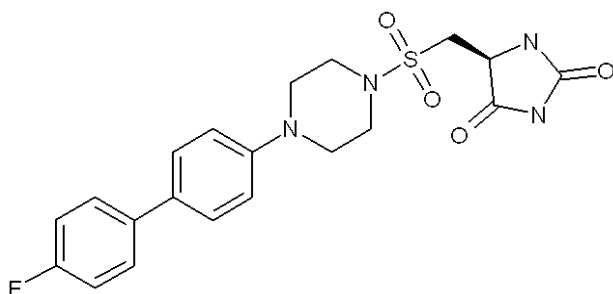
【0306】

実施例 11

(S)-5-(((4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル)スルホニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

30

【化172】



40

[(S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物(0.0127g, 0.060mmol)と、1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン(0.0154g, 0.060mmol)と、トリエチルアミン(0.0084ml, 0.060mmol)と、乾燥テトラヒドロフラン(0.70ml)を、室温で終夜攪拌した。ポリスチレンメチル イソシアネート(0.025g, 0.030mmol)を加え、混合物を終夜振盪した。白色の懸濁液を注意深く丸底フラスコに移し、樹脂をテトラヒドロフラン(2×1ml)ですすぎ、洗浄液を懸濁液のバルクに移した。溶媒を蒸留し、白色の固体を水(5ml)に懸濁し、フィルター上に集め、水(2×1ml)で洗浄し、遊離の水を吸引し、真空下、45℃で、終夜乾燥し、約0.010gの表題化合物を得た。

LC-MS(APCI): m/z 433 (MH⁺);

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.8 (1H, br s), 7.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.63 (2H, dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.45 (1H, ddd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, $J_3=6\text{Hz}$), 3.51 (1H, dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$), 3.35-3.25 (8H, m's; 水のシグナルにより不明確);

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173.7, 161.3 (d, $J=243\text{Hz}$), 157.3, 149.8, 136.4 (d, $J=3\text{Hz}$), 130.1, 127.7 (d, $J=8\text{Hz}$), 127.2, 116.2, 115.5 (d, $J=21\text{Hz}$), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

【0307】

出発物質を、下記の通りに製造した。

[(S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物を、Mosher et al, 1958, J. Org. Chem. 23:1257 に従って製造した。

1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンを、実施例9に従って製造した。

【0308】

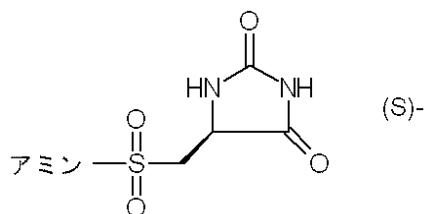
実施例 12

実施例11に記載した手順と類似の手順を用いて、[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニル塩化物を、適切な第1級アミンもしくは第2級アミンと反応させ、下記のリストに挙げた化合物を得た。用いた全てのアミンは、市販されている。

【0309】

【化173】

20

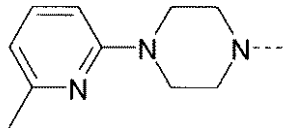
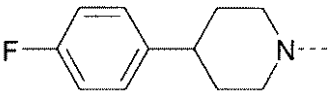
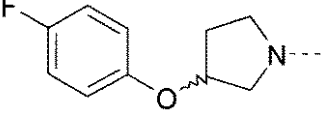
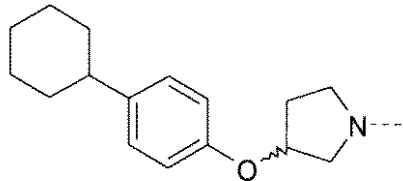
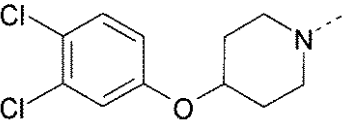
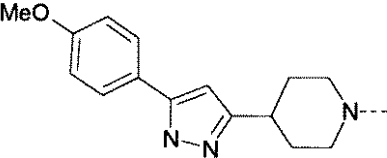
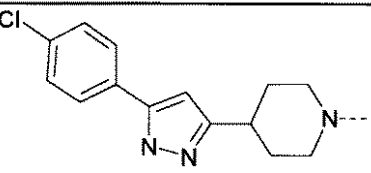


下記の表は、上記の構造のそれぞれの化合物におけるアミン基である。

【0310】

【表10】

30

 MW. 353.40 m/z 354 (MH⁺)	 MW. 355.39 m/z 356 (MH⁺)
 MW. 357.36 m/z 358 (MH⁺)	 MW. 421.52 m/z 422 (MH⁺)
 MW. 422.29 m/z 423 (MH⁺)	 MW. 433.49 m/z 434 (MH⁺)
 MW. 437.91 m/z 438 (MH⁺)	

10

20

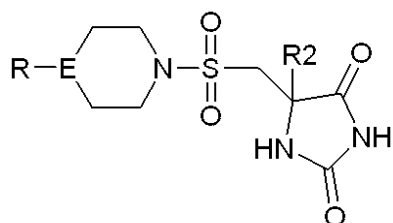
【0311】

実施例 13

下記の一般的な構造を有するヒダントインを合成した。

【化174】

30



式中、Eは炭素原子もしくはヘテロ原子である。

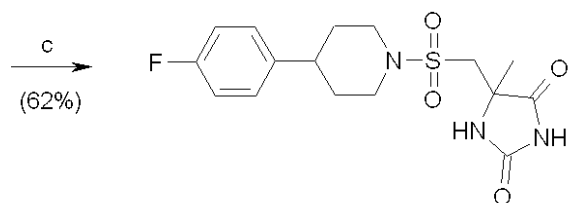
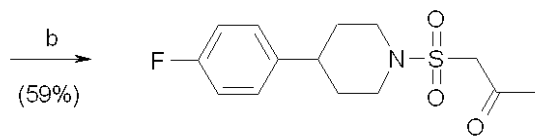
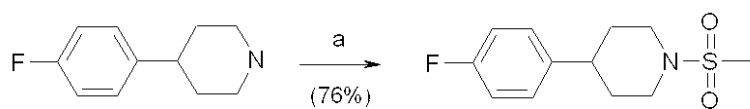
【0312】

代表的な合成経路：

(5R, S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

40

【化175】



試薬：

a) MeSO_2Cl , DCM, 0°C , 2.5 時間；

b) i) LHMDS, THF, 45 分；

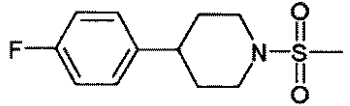
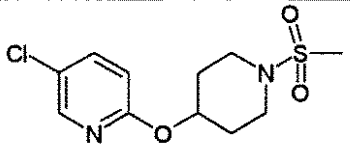
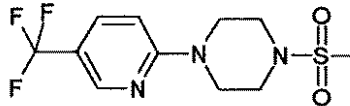
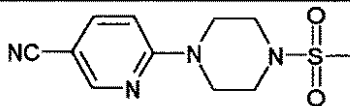
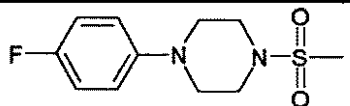
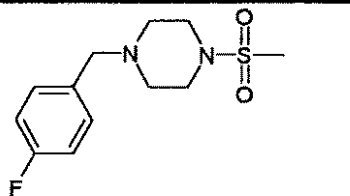
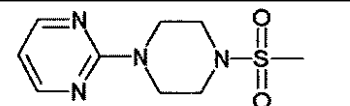
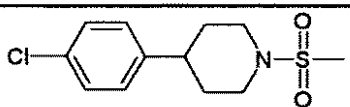
ii) MeOAc , THF, 40 分；

c) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 50% EtOH/ H_2O , 70°C , 17 時間.

【0313】

【表11】

スルホニルアミド中間体

構造	分析 ⁽¹⁾
	m/z 258 (MH ⁺)
	m/z 291 (MH ⁺)
	m/z 310 (MH ⁺)
	m/z 267 (MH ⁺)
	m/z 259 (MH ⁺)
	m/z 273 (MH ⁺)
	m/z 243 (MH ⁺)
	m/z 274 (MH ⁺)

(1) : NMRデータは実験部参照

【0314】

4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(2.16 g, 10 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(4.35 ml, 25 mmol)を、DCM(60 ml)に溶解し、窒素下で、氷/水浴上で冷却した。塩化メタンスルホニル(1.56 ml, 10.1 mmol)を、DCM(5 ml)に溶解し、2分間に渡って滴下した。反応混合物を、氷/水浴上で2.5時間攪拌した。反応混合物を希HCl(aq), pH=2, H₂Oと、1M Na₂CO₃で洗浄した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸留し、粗生成物を得た。それをTHF/n-ヘプタンから再結晶した。無色の結晶をろ過によって取り、真空下、45℃で乾燥した。1.96 g (収率: 76%)の表題化合物を得た。

LC-MS(APCI): m/z 258 (MH⁺);

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.80 (dt, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

【0315】

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

表題化合物を、4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジンの合成で記載した通りに製造した。

10

20

30

40

50

5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(2.13 g, 10 mmol)(本化合物の製造は、W0 99-GB2801 で記載された通りに行った)と、ジイソプロピルエチルアミン(2.20 ml, 12.5 mmol)と、塩化メタンスルホニル(1.56 ml, 10.1 mmol)から、2.14 g (74%)の表題化合物を得た。

LC-MS (APCI): m/z 291 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.20 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

【0316】

1-(メチルスルホニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン 10

1-[5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル]-ピペラジン(1.0 g, 4.3 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(0.9 ml, 5.4 mmol)を、DCM(10 ml)に溶解した。モレキュラーシーブ(4A)を加え、溶液を氷/水浴上で冷却した。塩化メタンスルホニル(0.9 ml, 12 mmol)を加え、得られたスラリーを15分間攪拌し、反応混合物を室温とした。1時間後、5% KHC₃O₃を加えることによって、反応をクエンチした。溶媒を蒸留し、残さをDCMと5% KHC₃O₃の層間に溶解した。分離し、水相をDCM(1×)で抽出した。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、蒸留し、粗生成物を、僅かに黄色の固体として得た。EtOAc/ヘプタンから再結晶(3×)し、表題化合物を無色の結晶として得た。1.06 g (収率: 79%)の表題化合物を得た。 20

純度>95%(HPLC, 254 nm);

LC-MS (APCI): m/z 310 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.44 (1H, bs), 7.85 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 3.77 (4H, bt), 3.20 (4H, bt), 2.90 (3H, s).

【0317】

下記の化合物を、1-(メチルスルホニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジンの合成で記載された通りに製造した。

【0318】

6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-3-カルボニトリル DCM(20 ml)中の、6-(1-ピペラジノ)-ピリジン-3-カルボニトリル(2.07 g, 11 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(2.4 ml, 13.8 mmol)と、塩化メタンスルホニル(0.86 ml, 11 mmol)から、2.53 g (86%)の表題化合物を得た。 30

純度>95%(NMR);

LC-MS (APCI): m/z 267 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.52 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 3.79 (4H, brt), 3.19 (4H, bt), 2.90 (3H, s).

【0319】

1-(4-フルオロフェニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン DCM(20 ml)中の、1-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン(1.98 g, 11 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(2.4 ml, 13.8 mmol)と、塩化メタンスルホニル(0.86 ml, 11 mmol)から、2.46 g (86%)の表題化合物を得た。 40

純度>95%(NMR);

LC-MS (APCI): m/z 259 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.11-6.96 (4H, m), 3.28-3.20 (4H, m), 3.20-3.14 (4H, m), 2.92 (3H, s).

【0320】

1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(メチルスルホニル)ピペラジン DCM(20 ml)中の、1-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン(2.14 g, 11 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(2.4 ml, 13.8 mmol)と、塩化メタンスルホニル(0.86 ml, 11 mmol)から、1.97 g (65%)の表題化合物を得た。 50

純度 > 95 % (NMR) ;

LC-MS (APCI) : m/z 273 (MH+) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.40-7.28 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 3.50 (2H, bs), 3.10 (4H, m), 2.87 (3H, bs), 2.44 (4H, m).

【0321】

2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン

1-(2-ピリミジル)-ピペラジン 二塩酸塩 (2.61 g, 11 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (7.2 ml, 41.3 mmol) を、DCM (20 ml) 中で、30 分間攪拌した。沈殿した塩をろ過によって除き、溶媒を蒸留し、残さを DCM (20 ml) に再度溶解した。ジイソプロピルエチルアミン (2.4 ml, 11 mmol) と、4A のモレキュラーシーブを加え、黄色の溶液を氷/水浴上で冷却し、塩化メタンスルホニル (0.86 ml, 11 mmol) を加えた。得られた赤い溶液を 15 分間攪拌した。反応混合物を室温にし、1 時間後、5% KHCO_3 を加えることによって、反応をクエンチした。溶媒を蒸留し、残さを DCM と 5% KHCO_3 の層間に溶解した。泡が生じたために分離が難しかった。水相を NaCl で飽和させ、pH を 10-11 に調整した。EtOAc で抽出した (3×)。合わせた有機相を乾燥し (K_2CO_3)、ろ過し、蒸留し、赤色の固体として粗生成物を得た。EtOAc/ヘプタンから再結晶し (3×)、表題化合物を赤色粉末として得た。0.6 g (22%) の表題化合物を得た。

純度 > 95 % (NMR) ;

LC-MS (APCI) : m/z 243 (MH+) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 8.39 (2H, d), 6.68 (1H, t), 3.85 (4H, bt), 3.17 (4H, bt), 2.88 (3H, s).

【0322】

4-(4-クロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン

表題化合物を、4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジンの合成に記載された通りに製造した。

DCM (30 ml) 中の、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (0.9 g, 3.9 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (1.7 ml, 9.7 mmol) と、塩化メタンスルホニル (0.33 ml, 4.3 mmol) から、EtOAc/ヘプタンから再結晶した後、0.82 g (78%) の表題化合物を得た。

純度 > 95 % ;

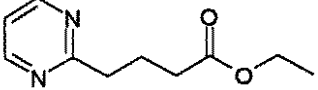
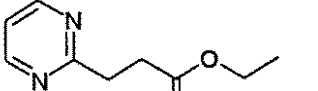
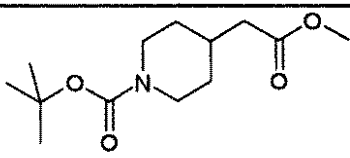
LC-MS (APCI) : m/z 274 (MH+) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.83 (2H, dd); 1.92-2.01 (2H, m); 2.55-2.68 (1H, m); 2.79 (2H, dt); 2.85 (3H, s); 3.97 (2H, d); 7.16 (2H, d); 7.32 (2H, d).

【0323】

【表12】

エステル中間体

構造	分析
	m/z 195 (MH ⁺) ¹ H-NMR
	m/z 181 (MH ⁺)
	m/z 158 (MH ⁺ - boc)

10

用いた全ての他のエステルは、市販されているか、または以前に記載されている。

【0324】

4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル

2-ブロモピリミジン(1.0 g, 6.3 mmol)を、乾燥THF(8 ml)中でスラリーにした。
N₂(g)をスラリー中で5分間バブルした。Pd(CH₃CN)₂Cl₂(8 mg, 0.03 mmol)と、PPh₃(23.6 mg, 0.09 mmol)を加えた。N₂雰囲気下で、4-エトキシ-
4-オキソブチル亜鉛臭化物(0.5 M/THF)(15 ml, 7.5 ml)を、1度に加えた。
得られた褐色の溶液を、室温で2時間攪拌した。H₂O(5 ml)を加え、混合物を60分間
攪拌した後、溶媒を蒸留した。残さをDCM(150 ml)に再度溶解し、0.5 Mのクエン
酸三ナトリウム(100 ml)と、H₂O(100 ml)と、塩水(100 ml)で洗浄し、乾燥し(
MgSO₄)、ろ過し、蒸留し、1.3 gの橙色の油状物を得た。粗生成物を70 gのSi-
60ゲルで、溶出液として、100%ヘプタンから100%EtOAcの濃度勾配
で、精製した。生成物を含むフラクションを集め、溶媒を蒸留し、黄色の油状物を得た。
NMRによる純度>95%であり、これは我々の要請に十分であると考えられた。1.1
2 g(収率:92%)の表題化合物を得た。

30

LC-MS(APCI): m/z 195 (MH⁺);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.67 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.18 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

【0325】

3-ピリミジン-2-イル-プロピオン酸エチルエステル

2-ブロモピリミジン(1.0 g, 6.3 mmol)を、THF(8 ml)に溶解し、窒素をバブルした。
Pd(MeCN)₂Cl₂(8 mg, 0.03 mmol)と、PPh₃(23.6 mg, 0.09 mmol)を加え、次に3-エトキシ-3-オキソプロピル亜鉛臭化物(15 ml, 7.5 mmol)を加えた。
反応物を室温で数日間攪拌した。粗生成物を、シリカで、ヘプタン-EtOAc 3
: 1を溶出液として精製し、0.60 g(52%)の表題化合物を得た。

40

LC-MS(APCI): m/z 181 (MH⁺).

【0326】

tert-ブチル 4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸
エステル

tert-ブチル 4-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボ
ン酸エステル(3.6 g, 14 mmol)と、水で湿らせた10% Pd/C(0.8 g)を、Me
OH(75 ml)中で混合し、H₂(1 atm)で4時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、
濃縮し、表題化合物を得た(3.6 g, 99%).

LC-MS(APCI): m/z 158 (MH⁺ - boc).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.07 (2H, bs); 3.68 (3H, s); 2.72 (2H, t); 2.25

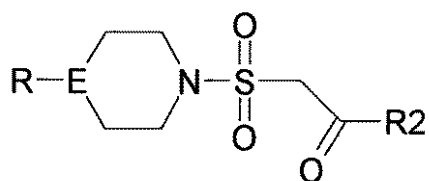
50

(2 H, d, J=7.1 Hz); 2.01-1.86 (1 H, m); 1.68 (2 H, d); 1.46 (9 H, s); 1.23-1.08 (2 H, m).

【0327】

【表13】

ケトン中間体



10

R	E	R2	分析
	CH	Me	m/z 300 (MH+)
	CH		H-NMR. (実験部参照)
	CH		m/z 394 (MH+)
	CH		m/z 406 (MH+) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 333 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 423 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 427 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 439 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 347 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 361 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 375 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 425 (MH+) ⁽¹⁾

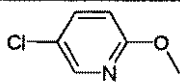
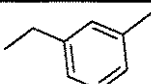
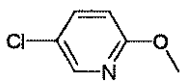
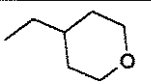
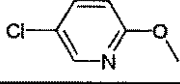
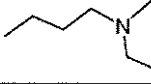
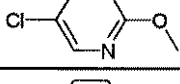
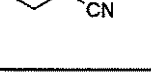
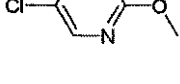
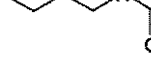
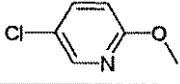
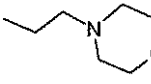
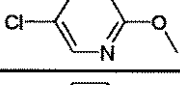
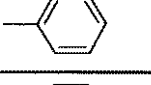
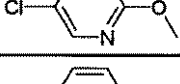
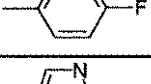
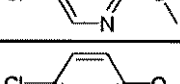
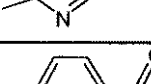
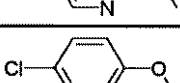
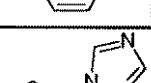
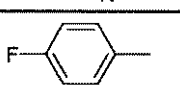
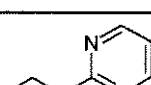
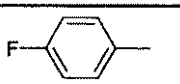
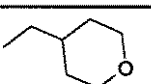
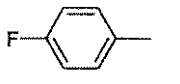
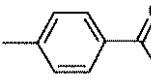
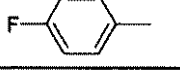
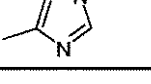
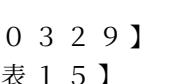
20

30

40

【0328】

【表14】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 423 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 446 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 372 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 432 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 395 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 413 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 385 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		-
	CH		m/z 414 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 392 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 384 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 405 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 352 (MH+) ⁽¹⁾

10

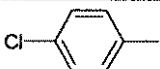
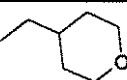
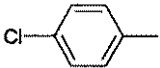
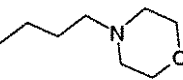
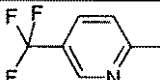
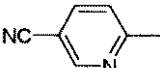
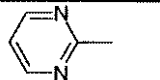
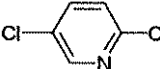
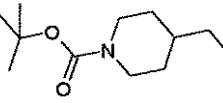
20

30

40

【 0 3 2 9 】

【 表 1 5 】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 400 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 429 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 352 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 309 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 301 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 315 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 285 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: 粗生成物、NMR用いず、次の合成段階に直接用いた物質

【0330】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン

4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(100 mg, 0.39 mmol)を、保護用窒素雰囲気下で、乾燥THF(3 ml)に溶解した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを、THF中1.0 Mの溶液(1.0 ml, 1.0 mmol)として1度に室温で加え、得られた黄色の溶液を45分間攪拌した。乾燥THF(0.5 ml)中に溶解した酢酸メチル(50 mg, 0.68 mmol)を加え、混合物を室温で40分間攪拌した。NH₄Cl(飽和)(2 ml)を加えることによって、反応をクエンチした。混合物を蒸留し、得られた固体をDCMとH₂Oの混合液に溶解した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、ろ過し、蒸留した。粗生成物を、20 gのSi-60ゲルで、100%ヘプタンから50% EtOAcまでの濃度勾配を用いて精製し、流速 20 ml/分を用い、UV=254 nmを検出に用いた。生成物を含むフラクションを蒸留し、無色の固体として表題化合物を得た。70 mg(収率: 59%)を得た。

TL C(Si-60; EtOAc:ヘプタン=2:1): R_f = 0.65;

LC-MS(APCI): m/z 300.1 (MH⁺);

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.94 (dt, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

【0331】

下記の化合物を、1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オンの合成で記載された通りに製造した。

【0332】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニル-ブタン-2-オン

4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(100 mg, 0.39 mmol)と、メチル-3-フェニルプロピオン酸エステル(112 mg, 0.68 mmol)と、リ

10

20

30

40

50

チウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.0 ml, 1.0 mmol) から、93 mg (61%) の表題化合物を得た。

TL C (Si-60; EtOAc : ヘプタン = 2 : 1) : $R_f = 0.68$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.30-7.10 (m, 7H), 6.99 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83 (dt, 2H) 2.57 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

【0333】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾールペンタン-2-オン

4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン (100 mg, 0.39 mmol) と、4-イミダゾール-1-イル-酪酸エチルエステル (127 mg, 0.70 mmol) と、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.0 ml, 1.0 mmol) から、75 mg (48%) の表題化合物を得た。

LC-MS (APCI) : m/z 394 (MH⁺) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

【0334】

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イルペンタン-2-オン

4-(4-フルオロフェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン (150 mg, 0.39 mmol) を、乾燥 THF (3 ml) に溶解し、氷/塩水混合物で冷却した。リチウム ビス(トリメチルシリル)アミドを、THF 中 1.0 M の溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol) として加え、混合物を 40 分間攪拌した。THF (0.5 ml) 中の 4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル (169 mg, 0.87 mmol) を加え、反応物を 30 分間攪拌し、次にそれを室温にした。2 時間後、反応混合物の LC/MS 分析は、出発物質の > 98% の変換を示し、そして飽和 NH₄Cl (aq) (2 ml) を加えることによって、反応をクエンチした。混合物を蒸留し、得られた固体を DCM と 5% KHCO₃ の混合液に溶解した。有機相を分離し、水相を DCM で 1 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、蒸留し、黄色の油状物を得た。その油状物を EtOAc に溶解し、固体が形成されるまでイソヘキサンを加えた。溶媒を蒸留し、黄色の粗生成物を得た。この物質を、LC/MS のみを用いて分析し、さらなる精製を行わずに次の段階に用いた。234 mg の粗表題化合物を得た。

LC-MS (APCI) : m/z 406.1 (MH⁺).

【0335】

下記の化合物を、1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イルペンタン-2-オンの合成で記載した通りに製造した。これらは、粗生成物として得られ、さらに精製せずに用いられた。

【0336】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン (150 mg, 0.51 mmol) と、酢酸メチル (61 mg, 0.82 mmol) と、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.3 ml, 1.3 mmol) から出発した。161 mg の粗表題化合物を得た。さらに精製せずに用いた。

LC-MS (APCI) : m/z 333.1 (MH⁺).

【0337】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニルブタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン (1 50

50 mg, 0.51 mmol)と、メチル-3-フェニル プロピオン酸エステル(126 mg, 0.77 mmol)と、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.3 ml, 1.3 mmol)から出発した。258 mgの粗表題化合物を得た。さらに精製せずに用いた。

LC-MS (APCI) : m/z 423.2 (MH+).

【0338】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-1-イル-ペンタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150 mg, 0.51 mmol)と、4-イミダゾール-1-イル-酪酸エチルエステル(140 mg, 0.77 mmol)と、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.3 ml, 1.3 mmol)から出発した。268 mgの粗表題化合物を得た。さらに精製せずに用いた。

LC-MS (APCI) : m/z 427.2 (MH+).

【0339】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150 mg, 0.51 mmol)と、4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル(147 mg, 0.76 mmol)と、リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド 1.0 M / THF (1.3 ml, 1.3 mmol)から出発した。244 mgの粗表題化合物を得た。さらに精製せずに用いた。

LC-MS (APCI) : m/z 439.2 (MH+).

【0340】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ブタン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 347 (MH+).

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 361 (MH+).

【0341】

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-メチル-ペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 375 (MH+).

1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-ピリミジン-2-イル-ブタン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 425 (MH+).

【0342】

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-3-(3-メチルフェニル)プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 423 (MH+).

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-3-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロパン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 417 (MH+).

【0343】

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-5-モルホリン-4-イルペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) : m/z 446 (MH+).

5-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-オキソペンタンニトリル

LC-MS (APCI) : m/z 372 (MH+).

【0344】

1,1-ジメチルエチル 5-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン

10

20

30

40

50

－1－イル}スルホニル)－4－オキソペンチルカルバメート

LC-MS (APCI): m/z 476 (MH+).

1－({4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)－4－モルホリン－4－イルブタン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 432 (MH+).

【0345】

2－({4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)－1－フェニルエタノン

LC-MS (APCI): m/z 395 (MH+).

2－({4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)－1－(4－フルオロフェニル)エタノン 10

LC-MS (APCI): m/z 413 (MH+).

【0346】

2－({4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)－1－(1H－イミダゾール－4－イル)エタノン

LC-MS (APCI): m/z 385 (MH+).

4－[{4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)アセチル]ベンズアミド
n.d.

【0347】

1－({4－[(5－クロロピリジン－2－イル)オキシ]ピペリジン－1－イル}スルホニル)－4－(1H－1,2,4－トリアゾール－1－イル)ブタン－2－オン 20

LC-MS (APCI): m/z 414 (MH+).

1－{[4－(4－フルオロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}－4－ピリミジン－2－イルブタン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 392 (MH+).

【0348】

1－{[4－(4－フルオロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}－3－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルプロパン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 384 (MH+).

4－({[4－(4－フルオロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}アセチル)ベンズアミド 30

LC-MS (APCI): m/z 405 (MH+).

【0349】

2－{[4－(4－フルオロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}－1－(1H－イミダゾール－4－イル)エタノン

LC-MS (APCI): m/z 352 (MH+).

1－{[4－(4－クロロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}－3－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イルプロパン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 400 (MH+).

【0350】

1－{[4－(4－クロロフェニル)ピペリジン－1－イル]スルホニル}－5－モルホリン－4－イルペンタン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 429 (MH+).

1－({4－[5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル]ピペラジン－1－イル}スルホニル)プロパン－2－オン

LC-MS (APCI): m/z 352.1 (MH+).

【0351】

6－{4－[(2－オキソプロピル)スルホニル]ピペラジン－1－イル}ピリジン－3－カルボニトリル 40

LC-MS (APCI): m/z 309.1 (MH⁺).

1- {[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}プロパン-2-オン

LC-MS (APCI): m/z 301.1 (MH⁺).

【0352】

1- ({4- [(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)プロパン-2-オン

LC-MS (APCI): m/z 315.1 (MH⁺).

1- [(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)スルホニル]プロパン-2-オン

LC-MS (APCI): m/z 285.1 (MH⁺).

10

【0353】

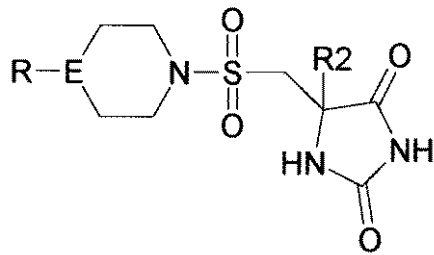
1,1-ジメチルエチル 4-[3- ({4- [(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-2-オキソプロピル]ピペリジン-1-カルボン酸エステル

LC-MS (APCI): m/z 517 (MH⁺).

【0354】

【表16】

式 II のヒダントイン



R	E	R2	分析
	CH	Me	m/z 370 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 460 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 464 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH+) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 403 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 497 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 509 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 431 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 445 (MH+) ⁽¹⁾

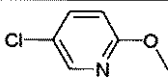
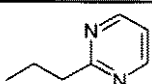
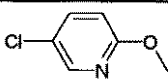
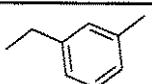
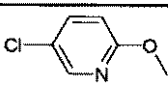
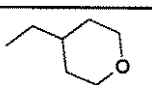
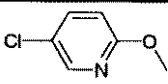
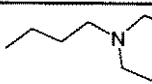
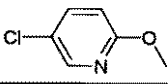
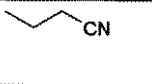
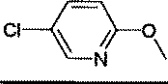
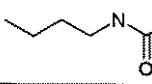
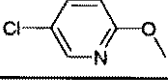
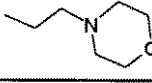
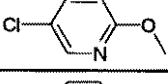
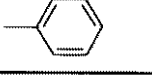
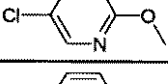
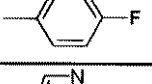
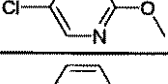
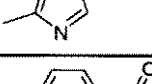
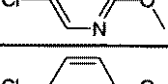
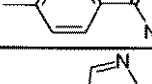
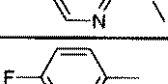
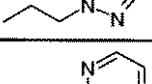
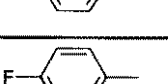
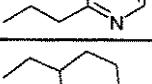
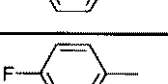
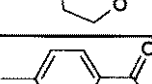
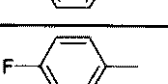
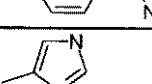
10

20

30

【 0 3 5 5 】

【 表 1 7 】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 495 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 487 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 442 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 547, 490 (MH ⁺), -tBu ⁽¹⁾
	CH		m/z 502 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 465 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 483 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 455 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 508 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 484 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 462 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 454 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 475 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 422 (MH ⁺) ⁽²⁾

10

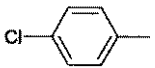
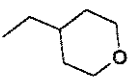
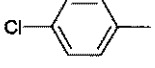
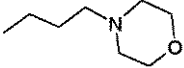
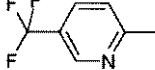
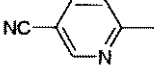
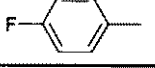
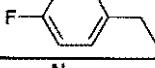
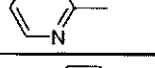
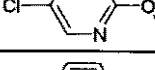
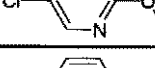
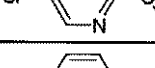
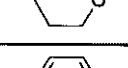
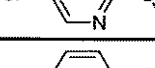
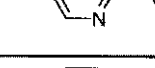
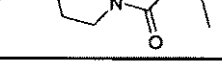
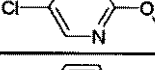
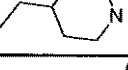
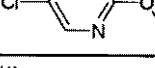
20

30

40

【 0 3 5 6 】

【 表 1 8 】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 470 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 499 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 422 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 379 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 371 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 385 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 355 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 446 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 472 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 403 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 466 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 530 (MH+ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 486 (MH+ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 524 (MH+) ⁽¹⁾

(1): NMR利用、実験部参照

(2): 精製せず

【0357】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

2.2 mlの封をしたチューブ中で、ケトン: 1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン (6.8 mg, 0.23 mmol) と、KCN (30 mg, 0.46 mmol) と、(NH₄)₂CO₃ (111 mg, 1.16 mmol) を、50% EtOH/H₂O (8 ml) に懸濁し、70℃に加熱し、溶液を作った。混合物を70℃で17時間攪拌し、チューブ中に固体が形成し、混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸留し、残さを水に懸濁し、1.0 MのHClを用いてpHをpH=6に調整し、沈殿した生成物をろ過によって取り、そして水で洗浄した。水相をNaClで飽和にし、MeCNで抽出した。固体物質とMeCN溶液を合わせて蒸留した。粗生成物をセミ分取HPLCシステムとC-18カラムを用いて、MeCN/H₂O + 0.1% TFAを溶出液として精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、溶媒を蒸留によって除去し、表題化合物を無色の固体として得た。53 mg (収率: 62%) を得た。

10

20

30

40

50

NMRによる純度>98% ;

LC-MS (APCI) : m/z 370.0 (MH⁺) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 10.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

【0358】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載された通りに製造した。 10

1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニルブタン-2-オン(93mg, 0.24mmol)と、KCN(40mg, 0.61mmol)と、(NH₄)₂CO₃(117mg, 1.22mmol)から、37mg(33%)の表題化合物を得た。

LC-MS (APCI) : m/z 460.1 (MH⁺) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 10.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.92 (bt, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

【0359】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン 20

22mlの封をしたチューブ中で、1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾールブタン-2-オン(75mg, 0.19mmol)と、KCN(30mg, 0.46mmol)と、(NH₄)₂CO₃(91mg, 0.95mmol)を、EtOH/H₂O(1/1)(10ml)に溶解し、70℃で17.5時間攪拌した。さらにKCN(40mg, 0.61mmol)と(NH₄)CO₃(250mg, 2.60mmol)を加え、混合物を70℃でさらに16時間攪拌した。溶媒を蒸留し、残さをH₂Oに懸濁し、沈殿させた粗生成物をろ過によって取り、セミ分取HPLCシステムとC-18カラムを用いて、MeCN/H₂O+0.1%TFAを溶出液として精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、MeCNを蒸留によって除去し、酸性の水相を5%KHCO₃を用いて塩基性(pH=8-9)にし、沈殿させた生成物をEtOAcを用いて抽出した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸留し、表題化合物を無色の固体として得た。60mg(収率: 68%)を得た。 30

LC-MS (APCI) : m/z 464.2 (MH⁺) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 10.75 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 8H).

【0360】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

40mlの封をしたチューブ中で、粗 1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン(234mg, 最大0.58mmol)と、KCN(151mg, 2.3mmol)と、(NH₄)₂CO₃(557mg, 5.8mmol)を、EtOH/H₂O(1/1)(26ml)に懸濁した。混合物を70℃に加熱し、得られた黄色の溶液を16時間攪拌した。LC/MS分析は、15%の未反応のケトンが残っていることを示した。KCN(65mg, 1mmol)と(NH₄)₂CO₃(245mg, 2.55mmol)をさらに加え、混合物を70℃でさらに16時間加熱した。溶媒を蒸留によって除去し、残さをH₂O(25ml)で処理した。沈殿させた粗生成物をろ過によって取り、セミ分取HPLCシステムとC-18カラムを用いて、MeCN/H₂O+0.1%TFAを溶出液として精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、MeCNを蒸留によって除去し、酸性の水相を、5%KHCO₃を用いて塩基性(pH=8-9)にした。沈殿させた生 50

成物をろ過して取り、水で洗浄し、デシケーター中で、減圧下、40℃で終夜乾燥した。
これで表題化合物を無色の固体として得た。

NMRによる純度>98%；

収量：120mg（収率：43%，2段階）；

LC-MS (APCI)：m/z 476.2 (MH+)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 10.77 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.54 (m, 8H).

【0361】

下記の化合物を、(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリジン-2-イルプロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。 10

【0362】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

反応混合物を蒸留し、水を加えて、生成物を沈殿させた後、精製は必要なかった。HPLC (220nm, 254nm) および NMR による純度で、十分に純粋(>98%)であった。
147mg(収率：71%，2段階)の表題化合物を、無色の固体として得た。

LC-MS (APCI)：m/z 403.1 (MH+)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 10.73 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H + H₂O), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). 20

【0363】

(5S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン および (5R)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

相当するラセミ体(74mg)を、36mlのイソヘキサン/EtOH(25/75)に溶解し、
下記のような Gilson HPLC system を用いて、純粋なエナンチオマーに分離した： 30

カラム：CHIRALCEL OD, 2.0 × 25 cm；

流速 = 6.0 ml / 分；

溶出液 = イソヘキサン/EtOH(25/75)；

温度 = 環境温度；

検出 UV = 220 nm.

【0364】

エナンチオマーを集め、CHIRALCEL OD-H, 0.46 × 25 cm, 0.5 ml / 分、イソヘキサン/EtOH(25/75)、環境温度、220nmで分析した。

速く溶出したエナンチオマー：Rt = 9.88分；ee > 99%；29mg(39%).

遅く溶出したエナンチオマー：Rt = 11.45分；ee = 98.7%；27mg(36%). 40

LC-MS (APCI)：m/z 403.1 (MH+).

【0365】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニルブタン-2-オン(258mg, 最大0.51mmol)から出発した。粗生成物の精製は、70gのSi-60ゲルで、DCM + 5% MeOHを溶出液として用いて行った。

NMRおよびHPLC(220nm, 254nm)による純度>96%；

201mg(収率：80%，2段階)の表題化合物を、無色の固体として得た。 50

LC-MS (APCI): m/z 493.0 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.86 (bs, 1H), 8.21 (bd, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.43-3.28 (m, 2H + H₂O), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H).

【0366】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-1-イル-ペンタン-2-オン(268mg, 最大0.51mmol)から出発した。151mg(収率: 59%, 2段階)の表題化合物を、無色の固体として得た。

NMRによる純度>98%;

LC-MS (APCI): m/z 497.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.40-3.28 (m, 3H + H₂O), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 3H).

【0367】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン(244mg, 最大0.51mmol)から出発した。105mg(収率: 49%, 2段階)の表題化合物を、無色の固体として得た。

NMRによる純度>98%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (bs, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H + H₂O), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H).

【0368】

(5S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび(5R)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

相当するラセミ体(40mg)を、26mlのイソヘキサン/EtOH(25/75)に溶解し、(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの分離で記載された条件と同様の条件を用いて、純粋なエナンチオマーに分離した。

速く溶出したエナンチオマー: Rt = 17.6分; ee > 99%; 17mg(42%).

遅く溶出したエナンチオマー: Rt = 21.0分; ee = 98.9%; 15mg(37%).

LC-MS (APCI): m/z 509 (MH⁺).

【0369】

5-[({4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-エチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 417 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.76 (3H, t); 1.63 (2H, q); 1.66-1.76 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.12 (2H, bt); 3.48, 3.35 (1H each, ABq, J=14.9); 3.32-3.41

10

20

30

40

50

(2H, m); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.96 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, s).

LC-MS (APCI): m/z 417 (MH+).

【0370】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-プロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 431 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t); 1.03-1.16 (1H, m); 1.20-1.35 (1H, m); 1.58 (2H, t); 1.65-1.77 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.11 (2H, t); 3.21-3.42 (3H, D₂O); 3.48 (1H, half ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.74 (1H, s). 10

【0371】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(2-メチルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 445 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.81 (3H, d); 0.88 (3H, d); 1.50-1.59 (3H, m); 1.64-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.41 (3H, D₂O); 3.46 (1H half ABq, J=15.1); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.71 (1H, bs). 20

【0372】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(2-ピリミジン-2-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 495 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.16 (4H, m); 2.64-2.76 (1H, m); 2.84-2.95 (1H, m); 3.08-3.18 (2H, m); 3.33-3.41 (2H, m); 3.43, 3.57 (1H each, ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.34 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 8.19 (1H, d); 8.70 (1H, d); 10.84 (1H, s). 30

【0373】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3-メチルフェニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 493 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.07 (2H, m); 2.23 (3H, s); 2.84 (2H, s); 3.09-3.20 (2H, m); 3.34-3.43 (2H, m); 3.45, 3.69 (1H each, ABq, J=14.7 Hz); 5.06-5.13 (1H, m); 6.87 (1H, d); 6.93-6.98 (2H, m); 7.01-7.06 (1H, m); 7.10-7.17 (1H, m); 7.81 (1H, dd); 8.08 (1H, s); 8.20 (1H, d); 10.35 (1H, s). 40

【0374】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 487 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.06-1.26 (2H, m); 1.39-1.77 (7H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.27 (4H, m); 3.27-3.41 (3H, D₂O); 3.48 (1H half ABq, J=15.0 Hz); 3.69-3.79 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.03 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s). 50

【0375】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(3-モルホリン-4-イルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (APCI): m/z 517 (MH+);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.40-1.78 (6H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 2.94-3.18 (6H, m); 3.31-3.44 (5H, m); 3.54 (1H half Abq, $J=14.9$ Hz); 3.60 (2H, t); 3.90-4.01 (2H, m); 4.25-6.27 (1H); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.05 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 9.52 (1H, bs); 10.88 (1H, s).

【0376】

3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロパンニトリル

LC-MS (APCI): m/z 442 (MH+);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (4H, m); 2.37-2.57 (2H, $\text{DMSO}-d_6$); 3.07-3.17 (2H, m); 3.25-3.40 (2H, D_2O); 3.42, 3.52 (1H each, Abq, $J=14.7$); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.20 (1H, d); 10.91 (1H, s).

【0377】

1,1-ジメチルエチル 3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピルカルバメート

LC-MS (APCI): m/z 547, 490 (MH+); (MH+)-tBu;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10-1.27 (1H, m); 1.27-1.43 (9H, s); 1.52-1.77 (4H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.80-2.90 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.40 (4H, D_2O); 3.47 (1H half ABq, $J=15.1$ Hz); 5.03-5.12 (1H, m); 6.76-6.88 (2H, m); 7.80 (1H, dd); 7.95 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, bs).

【0378】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI): m/z 502 (MH+).

【0379】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI): m/z 465 (MH+).

【0380】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI): m/z 483 (MH+).

【0381】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-(1H-イミダゾール-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI): m/z 455 (MH+).

【0382】

4-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}ベンズアミド
精製せず。

LC-MS (APCI): m/z 508 (MH+).

【0383】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

精製せず。

LC-MS (APCI) : m/z 484 (MH+).

【0384】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(2-ピリミジン-2-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : m/z 462 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.62 (2H, dq); 1.77-1.86 (2H, m); 2.07-2.19 (2H, m); 2.57-2.76 (2H, m); 2.81-2.96 (3H, m); 3.42, 3.56 (1H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.59-3.68 (2H, m); 7.11 (2H, t); 7.27-7.36 (3H, m); 8.08 (1H, bs); 8.71 (1H, d); 10.84 (1H, bs).

10

【0385】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : m/z 454 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.77-1.85 (2H, m); 2.56-2.67 (1H, m); 2.85 (2H, dq); 3.22 (2H, dq); 3.39-3.45 (1H, m); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.66 (2H, m); 3.75 (2H, dt); 7.11 (2H, t); 7.26-7.33 (2H, m); 8.00 (1H, bs); 10.68 (1H, bs).

【0386】

4-[4-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ベンズアミド

20

LC-MS (APCI) : m/z 475 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.61 (2H, dq); 1.77-1.88 (2H, m); 2.58-2.69 (1H, m); 2.85-3.01 (2H, m); 3.60 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.60-3.69 (2H, m); 7.12 (2H, t); 7.26-7.34 (2H, m); 7.42 (1H, bs); 7.65 (2H, d); 7.91 (2H, d); 8.01 (1H, bs); 8.85 (1H, s); 10.95 (1H, bs).

【0387】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(1H-イミダゾール-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

精製せず。

30

LC-MS (APCI) : m/z 422 (MH+).

【0388】

5-({[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) : m/z 470 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.76-1.85 (2H, m); 2.56-2.68 (1H, m); 2.85 (2H, q); 3.22 (2H, q); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.67 (2H, m); 3.75 (2H, t); 7.26-7.37 (4H, m); 8.02 (1H, bs); 10.79 (1H, bs).

【0389】

5-({[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(3-モルホリン-4-イルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

40

LC-MS (APCI) : m/z 499 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.41-1.87 (8H, m); 2.56-2.69 (1H, m); 2.86 (2H, q); 2.95-3.14 (4H, m); 3.33-3.44 (3H, m); 3.52 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.55-3.69 (4H, m); 3.90-4.00 (2H, m); 7.25-7.37 (4H, m); 8.07 (1H, s); 9.89 (1H, bs); 10.87 (1H, s).

【0390】

(5R,S)-5-メチル-5-[(4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ペラジン-1-イル]スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

50

LC-MS (APCI): m/z 422.1 (MH⁺);

NMRによる純度>95%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.44 (1H, d); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, dd); 7.03 (1H, d); 3.75 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.35 (1H, d); 3.21 (4H, m); 1.31 (3H, s).

【0391】

6-(4-[(4R,S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

LC-MS (APCI): m/z 379.1 (MH⁺);

NMRによる純度>99%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.52 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.90 (1H, dd); 7.00 (1H, d); 3.78 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.20 (4H, m); 1.31 (3H, s).

10

【0392】

(5R,S)-5-[(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)スルホニル]メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 371.1 (MH⁺);

NMRによる純度>98%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.11-6.95 (4H, m); 3.56 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.25 (4H, m); 3.15 (4H, m); 1.33 (3H, s).

20

【0393】

(5R,S)-5-[(4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 385.1 (MH⁺);

NMRによる純度>95%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.33 (2H, m); 7.15 (2H, m); 3.50 (2H, s); 3.49 (1H, d); 3.30 (1H, d); 3.12 (4H, m); 2.42 (4H, m); 1.32 (3H, s).

【0394】

(5R,S)-5-メチル-5-[(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)スルホニル]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

LC-MS (APCI): m/z 355.1 (MH⁺);

NMRによる純度>99%;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.40 (2H, d); 8.01 (1H, s); 6.68 (1H, t); 3.83 (4H, m); 3.53 (1H, d); 3.33 (1H, d); 3.18 (4H, m); 1.31 (3H, s).

【0395】

5-(3-アミノプロピル)-5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

1,1-ジメチルエチル 3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル}-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピルカルバメート (426 mg, 0.78 mmol) を、10 ml の CH₂Cl₂ に溶解し、4 ml の TFA を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、408 mg (93%) の表題化合物を、白色固体として得た。

40

LC-MS (APCI): m/z 446 (MH⁺);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.48-1.63 (1H, m); 1.69-1.96 (5H, m); 2.01-2.12 (2H, m); 2.93 (2H, t); 3.20-3.29 (2H, m); 3.40, 3.60 (1H each ABq, J=14.6 Hz); 3.44-3.54 (2H, m); 4.85 (4H, D₂O); 5.14-5.22 (1H, m); 6.78 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 8.08 (1H, d).

【0396】

50

5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩

4-{4-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100 mg, 0.16 mmol) を、2 M の塩酸 (酢酸エチル溶液, 30 ml) とメタノール (5 ml) に溶解した。溶液を 50 °C で 1 時間攪拌した。蒸留し、90.5 mg (0.16 mmol) の表題化合物: 5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオン 塩酸塩を、化学量論的な収量で得た。

LC-MS (APCI): m/z 472.3 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.88 (1H, s); 9.05 (1H, d); 8.48 (1H, m); 8.21 (1H, d); 7.82 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.10 (1H, m); 3.47 (2H, s); 3.43-3.13 (7H, m); 2.78 (2H, m); 2.02-1.39 (9H, m).

【0397】

4-{4-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

反応性エステル、すなわちピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-メチルエステルの製造は、例えば Albert A Carr et al, Journal of Organic Chemistry (1990), 55(4), 1399-401 参照のこと。

LC-MS (APCI): m/z 472.3 (MH⁺ - Boc).

【0398】

5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2,4-ジオン

LC-MS (APCI): m/z 403.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (1H, s); 8.20 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.81 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.09 (1H, m); 3.88 (2H, t); 3.45 (2H, s); 3.38 (2H, m); 3.21 (2H, t); 3.13 (2H, m); 2.02 (2H, m); 1.84 (1H, t); 1.72 (2H, m); 1.60 (1H, d); 1.32 (4H, m).

【0399】

5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (APCI): m/z 466.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11.15 (1H, s); 8.97 (1H, s); 8.76 (2H, d); 8.20 (1H, d); 7.82 (2H, dd); 7.80 (1H, d); 6.86 (1H, d); 5.10 (1H, m); 4.17 (1H, m); 3.73 (1H, d); 3.41 (2H, m); 3.17 (2H, m); 2.08 (2H, m); 1.72 (2H, m).

【0400】

1,1-ジメチルエチル 4-({4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸エステル

表題化合物は、本質的に (5R, S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI): m/z 530 (MH⁺ - boc);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.88-1.10 (2H, m); 1.30-1.77 (16H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.53-2.77 (2H, m); 3.05-3.17 (2H, m); 3.21-3.41 (4H, D₂O); 3.48 (1H, half ABq, J=14.7 Hz); 3.73-3.88 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.04 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.55 (1H, bs).

【0401】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル

10

20

30

40

50

メチル]-5-(ピペリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフル
 オロアセテート

表題化合物を、5-(3-アミノプロピル)-5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン
 トリフルオロ酢酸の合成で記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI): m/z 486 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.17-1.40 (2H, m); 1.47-1.81 (7H, m); 1.94-2.07 (2H, m); 2.75-2.93 (2H, m); 3.06-3.42 (7H, m); 3.50 (1H half ABq, J=15.6 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.06 (1H, s); 8.08-8.22 (2H, m); 8.45 (1H, bd); 10.85 (1H, s).

10

【0402】

N-(3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピル)メタンスル
 ホンアミド

5-(3-アミノプロピル)-5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩(100 mg, 0.18 mmol)を、2 mlのDCM中にスラリーにした。DIPEA(62 μL, 0.36 mmol)を加え、スラリーを数分間攪拌した。塩化スルホニル(16 μL, 0.18 mmol)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。粗生成物を分取HPLCで精製した。

LC-MS (APCI): m/z 524 (MH⁺);

20

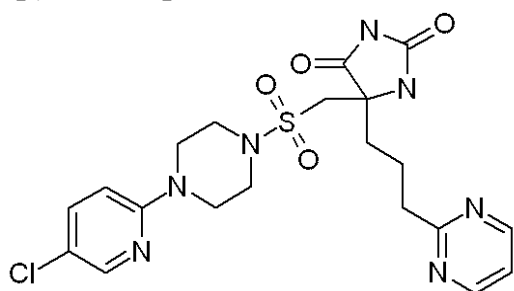
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.19-1.52 (2H, m); 1.58-1.77 (4H, m); 1.95-2.06 (2H, m); 2.85 (3H, s); 2.83-2.93 (2H, m); 3.12 (2H, t); 3.19-3.46 (3H, D₂O); 3.50 (1H half ABq, J=15.7 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 6.97 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.01 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

【0403】

実施例 14

(5R,S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニル
 メチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化176】



30

封をしたバイアル中で、75℃(油浴の温度)で、1-([4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル)-5-(2-ピリミジニル)-2-ペンタノン(0.397 g, 0.936 mmol)と、シアン化カリウム(0.122 g, 1.87 mmol)と、炭酸アンモニウム(0.500 g, 4.68 mmol)と、50% エタノール(4 ml)を、17時間攪拌した。エタノールをロータリーエバポレーターにかけることによって除去し、1 MのHClでpHを6に調整した。懸濁液をろ過し、固体を少量の水で洗浄し、集めて、真空下、45℃で乾燥した。塩化ナトリウムを加えて飽和にし、その混合物をアセトニトリルで抽出(2×10 ml)することによって、水性のろ液から幾らかの生成物を回収した。Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、有機相を濃縮し、二次取得物を得た。合併した取得物をテトラヒドロフラン(5-10 ml)に溶解し、シリカ(3 g)に吸着させ、短いシリカ・カラムにアプライした。EtOAcで、次にEtOAc-MeCN(1:1)で溶出し、0.30 g(収率: 65%)の表題化合物を、白色の結晶性固体として得た。

40

LC-MS (APCI): m/z 494 (MH⁺);

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (1H, bs); 8.70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J_1=3\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=5\text{Hz}$); 6.93 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.63-3.56 (4H, m), 3.52 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.34 (1H, d, $J=14\text{Hz}$; 水のシグナルにより不明確), 3.24-3.14 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.79-1.50 (4H, m's);

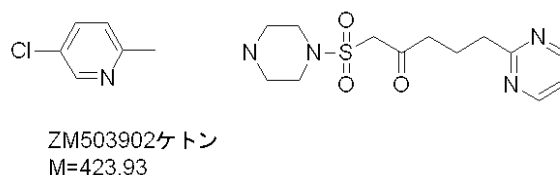
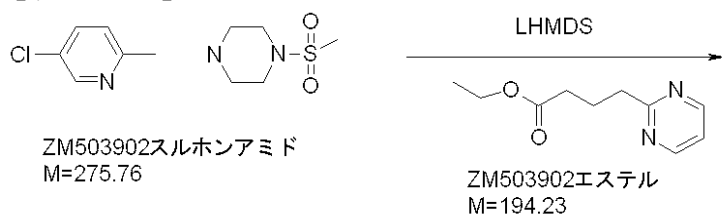
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 175.6, 169.5, 157.2, 157.0, 156.5, 145.6, 137.3, 119.2, 119.1, 108.8, 62.4, 52.7, 44.5, 38.2, 36.4, 21.2.

【0404】

出発物質を下記の通り製造した。

1-([4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル)-5-(2-ピリミジニル)-2-ペンタノン 10

【化177】



乾燥THF(25 ml, 40 rel vol)中の1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-メチルスルホニルピペラジン(0.64 g, 2.32 mmol)の溶液を、窒素雰囲気下、攪拌しながら、 -10°C に冷却し、スルホンアミドを溶液から沈殿させた。THF中1 MのLHMDS(4.64 ml, 4.64 mmol)を、スルホンアミドの懸濁液に、4分間に渡って滴下し、次に混合物を40分間攪拌した。乾燥THF(6.4 ml, 10 rel vol)中の4-(2-ピリミジニル)-酪酸エチルエステル(0.68 g, 3.48 mmol)(実施例8)を4分間に渡って滴下し、混合物を30分間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (0.64 ml, 1 rel vol)でクエンチし、蒸留し、半固体の残さとした。その残さをDCM(20 rel vol)に溶解し、有機層を水(15 ml, 24 rel vol)、塩水(15 ml, 24 rel vol)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターにかけることによって除去し、粗生成物を灰白色の固体として得た(0.84 g, 85%)。粗生成物を、Biotage フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン(90:10)を溶出液として用い、純粋なケトン白色の無晶形固体として得た。 30

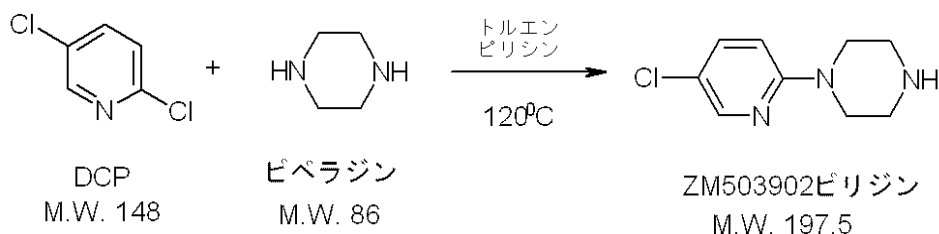
【0405】

1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-メチルスルホニルピペラジン 40
 トルエン(25 vol)中の1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-ピペラジン(1当量)を含む溶液に、トリエチルアミン(1.1当量)を加え、混合物を氷浴中で 5°C に冷却する。塩化メタンスルホニルを、トルエン(0.5 vol)で希釈し、冷却した溶液にゆっくりと、 10°C 以下の温度に保って加えた。添加が完了したら、反応物を室温まで温めた。水(6.6 vol)を加え、混合物をろ過し、ケーキをトルエン(2 vol)に懸濁する。ケーキを次にトルエン(2 vol)で洗浄し、真空オーブン中、 40°C で終夜乾燥する。

【0406】

1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-ピペラジン

【化178】



ピペラジン(4当量)を、固体として反応容器に入れる。室温でピリジン(1.43 vol)を容器に加え、次にトルエン(2.14 vol)を加える。最後のスラリーを攪拌し、120℃で還流し、完全な溶液を得る。別の容器に2,5-ジクロロピリジン(DCP)を入れ、次にトルエン(1.43 vol)を入れ、固体を溶解する。溶解は、吸熱性であり、完全な溶液を得るためには、溶液を～30℃まで温める必要がある。DCPを含む溶液を、5時間に渡って、ゆっくりと反応容器に加えた。この時点で残りのDCPは、約20%になるべきである。終夜還流し、反応を完了させる。反応混合物を室温まで冷却し、次に水(6 vol)を加える。2つの層を分離し、水層をトルエン(5 vol)で再度抽出する。2つの有機層を合わせてH₂O(6 vol)で再度洗浄する。最後に、有機層を塩水(6 vol)で洗浄する。

10

【0407】

(5S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび(5R)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

20

対応するラセミ体(23 mg)を、8 mlのイソヘキサン/EtOH(25/75)に溶解し、下記の Gilson HPLC system を用いることによって、純粋なエナンチオマーに分離した。

カラム：CHIRALCEL OD, 2.0 × 25 cm;

流速 = 6.0 ml/分;

溶出液 = イソヘキサン/EtOH(25/75);

温度 = 環境温度;

検出：UV = 230 nm.

【0408】

エナンチオマーを集め、CHIRALCEL OD-H, 0.46 × 25 cm、0.5 ml/分、イソヘキサン/EtOH(25/75)、環境温度、220 nmで分析した。

速く溶出したエナンチオマー：Rt = 11.5 分; ee > 99%; 8.7 mg(37%).

LC-MS(APCI): m/z 494.1 (MH+);

[α]_D = -26.4° (c = 0.0022 g/ml, EtOH, t = 20℃);

遅く溶出したエナンチオマー：Rt = 14.5 分; ee = 98%; 9 mg(39%);

LC-MS(APCI): m/z 494.1 (MH+);

[α]_D = +24.5° (c = 0.0026 g/ml, EtOH, t = 20℃).

【0409】

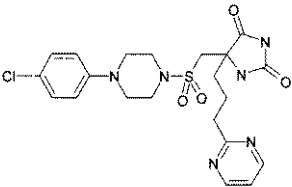
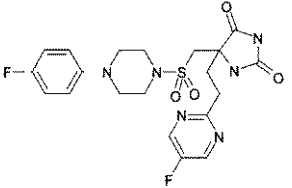
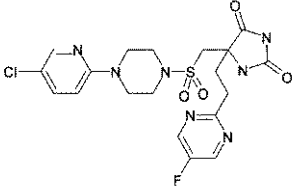
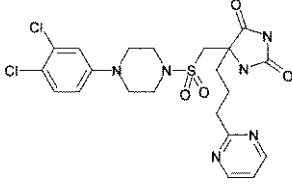
実施例 15

下記の化合物を実施例13または14に記載された方法と類似した方法を用いて製造した。

30

40

【表19】

5-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	
	m/z 493 (MH ⁺)
5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-[2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン	
	m/z 481 (MH ⁺)
5-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-[2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン	
	m/z 498 (MH ⁺)
5-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	
	m/z 527 (MH ⁺)

10

20

30

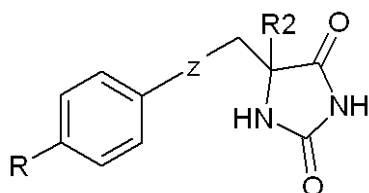
40

【0410】

実施例 16

一般式：

【化179】

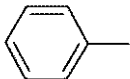
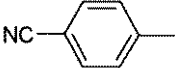
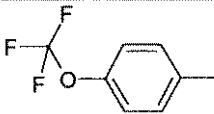
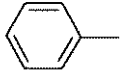


を有する化合物を、実施例13に記載された方法に従って合成した。

【0411】

ケトン中間体

【表20】

R	R2	z	分析 ⁽¹⁾
	Me	S	GC/MS m/z 242 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 267 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 326 (M ⁺)
	Me	SO2	LC/MS m/z 275 (MH ⁺)
	Me	SO2	-

⁽¹⁾: NMRデータは実験部参照。

10

【0412】

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オン

20

1-[(4-ブロモフェニル)チオ]プロパン-2-オン(357 mg, 1.46 mmol)を、フェニル ホウ酸(231 mg, 1.89 mmol)と、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体で、ジクロロメタン(1:1)(36 mg)と、トルエン(20 ml)と、メタノール(7.5 ml)と、飽和炭酸ナトリウム溶液(3.5 ml)と共に処理した。そして一緒に80℃で18時間攪拌した。冷却後、反応混合物を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカでフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、25% 酢酸エチル：イソヘキサンで溶出し、277 mgの生成物を得た。

GC/MS m/z: 242 [M⁺];

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59 (4H, m).

30

【0413】

下記の化合物を、1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オンの合成で記載した通りに製造した。

【0414】

4'-[(2-オキソプロピル)チオ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

GC/MS m/z: 267 [M⁺];

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.34 (3H, s); 3.75 (2H, s); 7.44, 7.54 (4H, abq, J=8.5 Hz); 7.67, 7.74 (4H, abq, J=8.5 Hz).

【0415】

1-({4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)プロパン-2-オン

40

GC/MS m/z: 326 [M⁺];

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.34 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.30 (2H, d); 7.43 (2H, d); 7.51 (2H, d); 7.58 (2H, d).

【0416】

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)プロパン-2-オン

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オン(69 mg, 0.28 mmol)を、炭酸水素カリウム(72 mg, 0.85 mmol)と、オキシソ(525 mg, 0.85 mmol)と、水(5 ml)と、メタノール(10 ml)と共に、室温で3時間攪拌した。水(50 ml)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した(3×25 ml)。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

50

燥し、蒸留し、78 mg (99%) の生成物を得た。さらなる精製なしで、用いるのに十分な純度であった。

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.47 (3H, s); 4.22 (2H, s); 7.44-7.54 (3H, m); 7.64 (2H, d); 7.80, 7.97 (4H, abq, J=8.6 Hz).

【0417】

4'-[(2-オキソプロピル)スルホニル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル表題化合物を、1-(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)プロパン-2-オンの合成で記載した通りに製造した。

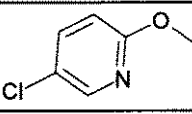
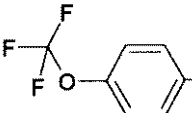
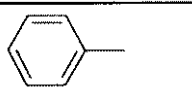
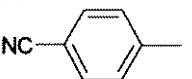
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2.48 (3H, s); 4.23 (2H, s); 7.74 (2H, d); 7.81 (4H, t); 8.02 (2H, d).

【0418】

式 II のヒダントイン

下記の化合物を、(5R,S)-5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(実施例13)の合成で記載した通りに製造した。

【表21】

R	R2	z	分析 ⁽¹⁾
	Me	SO2	m/z 396 (MH ⁺)
	Me	S(O)	m/z 413 (MH ⁺)
	Me	SO2	m/z 345 (MH ⁺)
	Me	SO2	m/z 370 (MH ⁺)

⁽¹⁾: NMRデータは実験部参照。

【0419】

(5R,S)-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホニルメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 396 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.27 (3H, s); 3.71, 3.78 (1H each, ABq, J=15.0); 7.23 (1H, d); 7.36-7.41 (2H, m); 7.82-7.87 (3H, m); 8.04 (1H, dd); 8.27 (1H, d); 10.79 (1H, s).

【0420】

5-クロロ-2-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}ピリジン2,5-ジクロロピリジン(1.48 g, 10 mmol)と、4-メチルスルホニルフェノール(1.89 g, 11 mmol)と、Cs₂CO₃(4.24 g, 13 mmol)を、75 mlのNMP中にスラリーにした。スラリーを約170℃に終夜加熱した。冷却後、Cs₂CO₃をろ過して除き、溶媒をH₂OとEtOAcの層間に分配した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸留した。ヘプタン:EtOAc 2:1を残さに加え、結晶をろ過して1.42 g (50%)取った。

LC-MS (APCI) m/z 284 (MH⁺);

¹H-NMR CDCl₃: δ 3.09 (3H, s); 7.02 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.76 (1H, dd); 8.00 (2H, d); 8.17 (1H, s).

【0421】

5-メチル-5-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}スルフィニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

5-メチル-5-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(48 mg, 0.112 mmol)を、室温で、オキソン(50 mg)と、炭酸水素ナトリウム(50 mg)と、水(5 ml)と、メタノール(10 ml)と共に、18時間攪拌した。固体をろ過して取り、エタノールから結晶化し、20 mgの表題化合物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 非常に弱い 413 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.41 (3H, s); 3.04-3.27 (2H, m); 7.47 (2H, d); 7.67-7.73 (2H, m); 7.78-7.90 (5H, m); 8.21 and 8.37 (1H, 2 s); 10.79 and 10.91 (1H, 2 s).

【0422】

5-メチル-5-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 非常に弱い 397 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s).

【0423】

5-[(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 345 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.27 (3H, s); 3.72, 3.81 (2H, abq, J=15.3 Hz); 7.45 (1H, t); 7.52 (2H, t); 7.76 (2H, d); 7.82 (1H, s); 7.88, 7.94 (4H, abq, J=8.9 Hz); 10.80 (1H, bs).

【0424】

4'-{[(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル]スルホニル}-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

LC-MS (APCI) m/z 非常に弱い 370 (MH⁺);

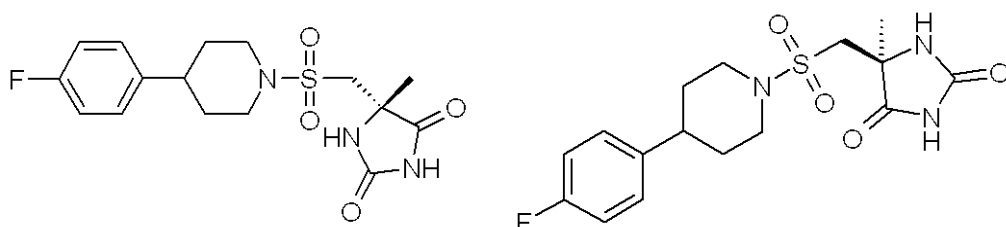
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (3H, s); 3.74, 3.84 (2H, abq, J=16.0 Hz); 7.81 (1H, s); 7.91-8.03 (8H, m); 10.81 (1H, s).

【0425】

実施例 17

エナンチオマーとして純粋なヒダントインの合成

【化180】

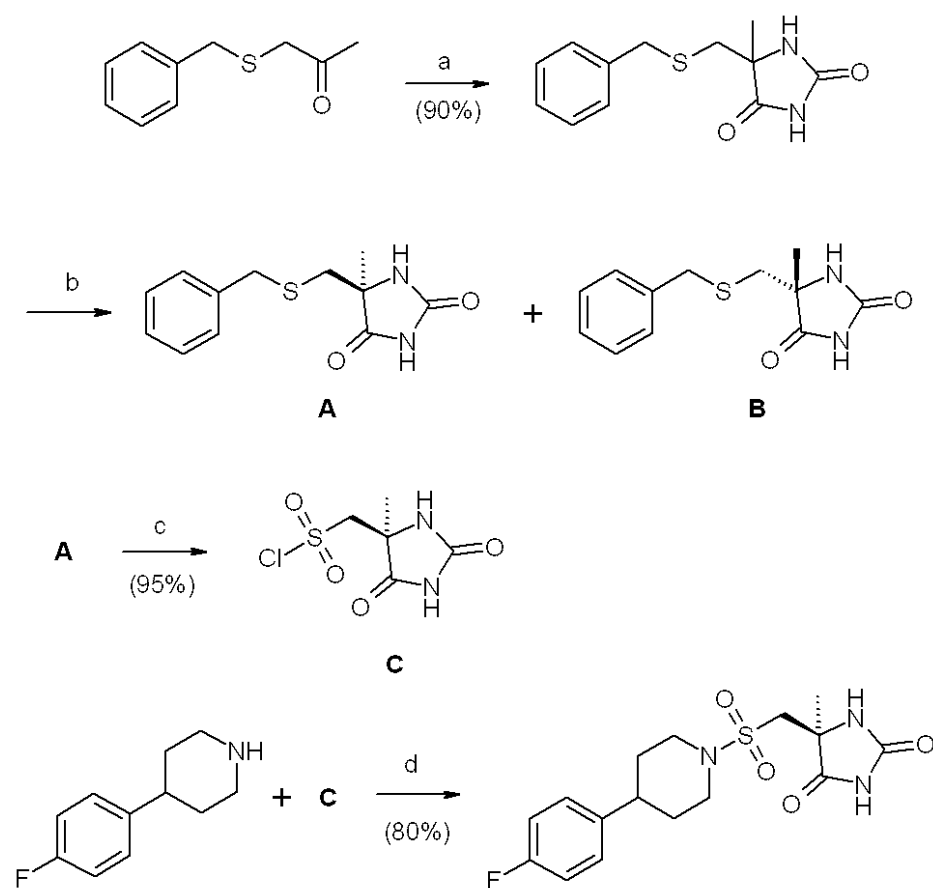


40

【0426】

代表的な合成経路を次に示す。

【化181】



10

20

試薬と条件：

a) KCN, NH_4CO_3 , EtOH/ H_2O , $+90^\circ\text{C}$, 3時間.

b) キラル分割, CHIRALPAK AD, 溶出液としてメタノール.

c) Cl_2 (g), AcOH/ H_2O , $<+15^\circ\text{C}$, 25分.

d) ジイソプロピルエチルアミン, THF, -20°C , 30分.

【0427】

実験の手順

(5S)-5-([4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(63mg, 0.29mmol)を、3mlの乾燥THFに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(50 μ l, 0.29mmol)で中和し、氷-水浴上で冷却した。[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩化物(80mg, 0.35mmol)を加え、10分間攪拌した後、ジイソプロピルエチルアミン(50 μ L, 0.29mmol)を加え、反応混合物を、環境温度でLC-MS(APCI)がアミンの消費を示すまで攪拌した。反応混合物を蒸留し、残さをEtOHに溶解し、50 $^\circ\text{C}$ に加熱し、冷却した後水を加えた。沈殿した生成物を集め、EtOH/水で洗浄し、真空下で乾燥し、87mg得た。

LC-MS(APCI) m/z 370 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.29 (2H, dd); 7.11 (2H, dd); 3.61 (2H, dd); 3.50, 3.33 (1H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.91-2.80 (2H, m); 2.67-2.57 (1H, m); 1.82 (2H, d); 1.62 (2H, ddd); 1.33 (3H, s).

【0428】

出発物質は、下記のように製造した。

5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

スチール性の容器に、エタノールと水(315ml/135ml)を加えた。31.7g(0.175mol)のベンジルチオアセトンと、22.9g(0.351mol)のシアン化カリウムと、

50

84.5 g (0.879 mol)の炭酸アンモニウムを加えた。密閉した反応容器を油浴中に入れ(浴の温度: 90 °C)、3時間勢いよく攪拌した。反応容器を氷-水で冷却し(0.5時間)、黄色がかったスラリーを乾固するまで蒸留し、固体の残さを400 mlの水と700 mlの酢酸エチルの層間に分配し、分離した。水相を酢酸エチル(300 ml)で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水(150 ml)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、乾固するまで蒸留した。生成物が結晶化しなければ、300 mlのジクロロメタンを油状物に加えた。蒸留し、僅かに黄色がかった粉末として生成物を43.8 g (90%)得た。

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ : 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

10

【0429】

(5S)-5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物は、Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system で、250 mm×50 mmのカラムを用いたラセミ体のキラル分離によって製造した。用いた固定相は、CHIRALPAK AD であり、溶出液=メタノール、流速=89 ml/分、温度=環境温度、UV=220 nm、試料濃度=150 mg/ml、注入体積=20 mlであった。

表題化合物の保持時間=6分。

20

【0430】

キラル純度の分析は、250 mm×4.6 mmの CHIRALPAK-AD カラム (Daicel)、流速=0.5 ml/分、溶出液=エタノール、UV=220 nm、温度=環境温度を用いて行った。

表題化合物の保持時間=9.27分;

推定純度>99% ee;

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺);

$[\alpha]_D = -30.3^\circ$ (c=0.01 g/ml, MeOH, T=20 °C);

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ : 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

30

【0431】

(5R)-5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物は、Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system で、250 mm×50 mmのカラムを用いたラセミ体のキラル分離によって製造した。用いた固定相は、CHIRALPAK AD であり、溶出液=メタノール、流速=89 ml/分、温度=環境温度、UV=220 nm、試料濃度=150 mg/ml、注入体積=20 mlであった。

表題化合物の保持時間=10分。

40

【0432】

キラル純度の分析は、250 mm×4.6 mmの CHIRALPAK-AD カラム (Daicel)、流速=0.5 ml/分、溶出液=エタノール、UV=220 nm、温度=環境温度を用いて行った。

表題化合物の保持時間=17.81分;

推定キラル純度>99% ee;

LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH⁺);

$[\alpha]_D = +30.3^\circ$ (c=0.01 g/ml, MeOH, T=20 °C);

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s);

¹³C-NMR (DMSO- d_6) δ : 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97, 36.40, 23.16.

50

【0433】

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩化物

(5S)-5-メチル-5-{[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(42.6 g, 0.17 mol)を、AcOH(450 ml)とH₂O(50 ml)の混合液に溶解した。混合物を氷/水浴中に浸し、Cl₂(g)を溶液中にバブルし、ガスの流速を温度が+15℃に保たれるように調節した。25分後、溶液が黄-緑色になり、試料をLC/MSとHPLC分析にかけた。出発物質が消費されたことを示した。黄色の透明な溶液を30分間攪拌し、不透明な溶液/スラリーを形成した。溶媒をロータリーエバポレーターで、温度を+37℃に保った水浴を用いて除去した。黄色味があった固体をトルエン(400 ml)に懸濁し、溶媒を同じロータリーエバポレーターで除去した。これを1回以上繰り返した。次に、粗生成物をイソヘキサン(400 ml)に懸濁し、攪拌しながら+40℃まで温め、スラリーを室温まで冷却した後、不溶性の生成物をろ過によって取り、イソヘキサン(6×100 ml)で洗浄し、減圧下、+50℃で終夜乾燥した。これで僅かに黄色の粉末として生成物を得た。36.9 g(95%)の表題化合物を得た。

10

HPLCによる純度=99%(NMRがこの純度を支持している)；

$[\alpha]_D = -12.4^\circ$ (c=0.01 g/ml, THF, T=20℃)；

¹H-NMR (THF-d₈): δ 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, J=14.6Hz); 1.52 (s, 3H, CH₃)；

¹³C-NMR (THF-d₈): δ 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

20

【0434】

[(4R)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩化物

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩化物について記載した手順に従った。(5R)-5-メチル-5-{[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(10.0 g, 40 mmol)から出発した。8.78 g(収率: 96%)の表題化合物を得た。

NMRによる純度>98%；

$[\alpha]_D = +12.8^\circ$ (c=0.01 g/ml, THF, T=20℃)；

¹H-NMR (THF-d₈): δ 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, J=14.6Hz); 1.52 (s, 3H, CH₃).

30

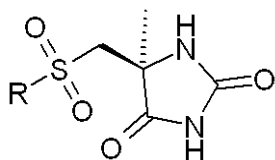
¹³C-NMR (THF-d₈): δ 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.

【0435】

実施例 18

一般式：

【化182】



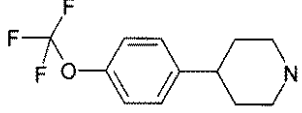
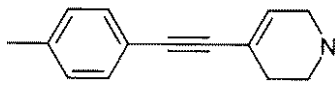
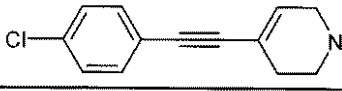
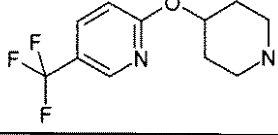
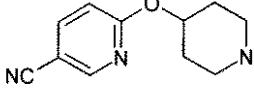
40

を有する化合物を、実施例17に記載された方法に従って合成した。

【0436】

【表22】

アミン中間体

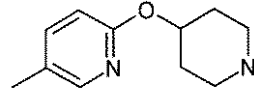
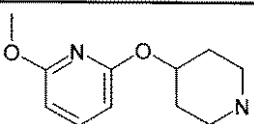
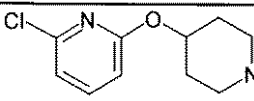
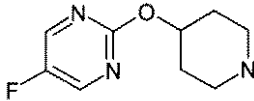
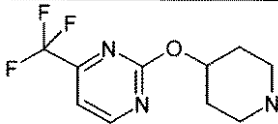
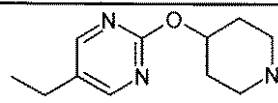
アミン	分析
	m/z 246 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 185 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 198 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 218/220 3:1 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 247 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 204 (MH+); ¹ H NMR データ

10

20

【 0 4 3 7 】

【 表 2 3 】

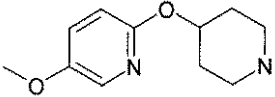
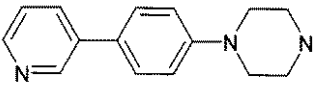
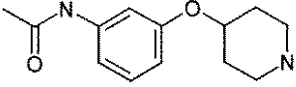
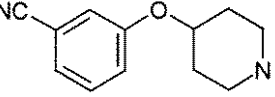
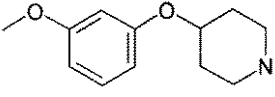
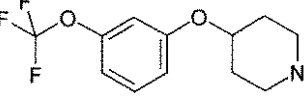
アミン	分析
	¹ H NMR データ
	¹ H NMR データ
	¹ H NMR データ
	¹ H NMR データ
	¹ H NMR データ
	¹ H NMR データ

30

40

【 0 4 3 8 】

【 表 2 4 】

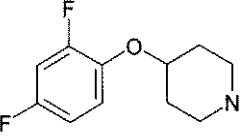
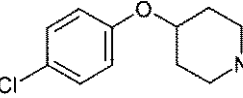
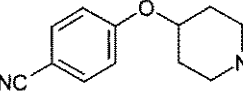
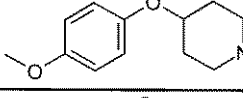
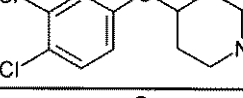
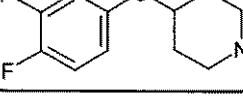
アミン	分析
	m/z 225 (MH+)
	m/z 240 (MH+)
	m/z 235 (MH+)
	m/z 203 (MH+)
	m/z 208 (MH+)
	m/z 262 (MH+)

10

【 0 4 3 9 】

20

【 表 2 5 】

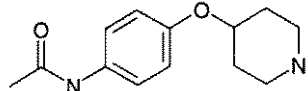
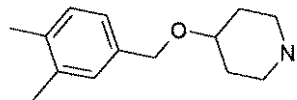
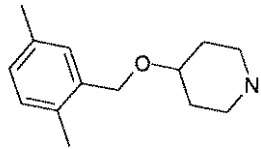
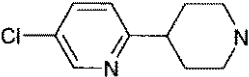
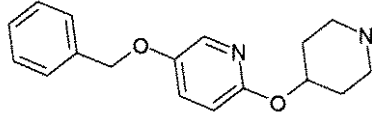
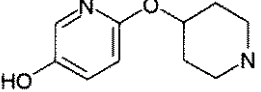
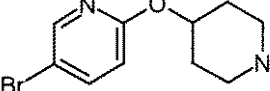
アミン	分析
	m/z 214 (MH+)
	m/z 212 (MH+)
	m/z 203 (MH+)
	m/z 208 (MH+)
	m/z 246 (MH+)
	m/z 214 (MH+)

30

40

【 0 4 4 0 】

【 表 2 6 】

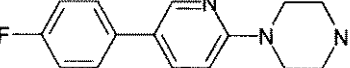
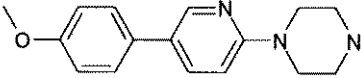
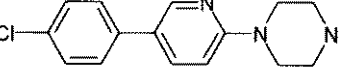
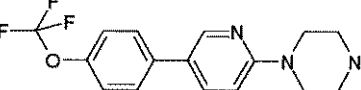
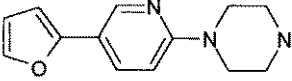
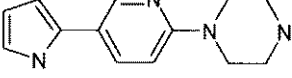
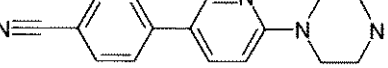
アミン	分析
	m/z 235 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 197 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 285 (MH+)
	m/z 195 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 257, 259 (MH+)

10

20

【 0 4 4 1 】

【 表 2 7 】

アミン	分析
	m/z 258 (MH+)
	m/z 270 (MH+)
	m/z 274, 276 (MH+)
	m/z 324 (MH+)
	m/z 230 (MH+)
	m/z 229 (MH+)
	m/z 241 (MH+)
	m/z 265 (MH+)

30

40

用いられた全ての他のアミンは、市販されているか、または以前に記載されている。

50

【0442】

4-〔4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}ピペリジン トリフルオロ酢酸
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87 mg, 0.0075 mmol)と、 LiCl (190 mg, 4.5 mmol)と、 tert -ブチル 4-〔[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸エステル(0.50 g, 1.5 mmol)と、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルホウ酸(0.43 g, 2.1 mmol)と、 Na_2CO_3 水溶液(2 ml, 2 N)を、5.2 mlのDME中で混合し、85℃で3時間加熱し、次に室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残さをDCM(10 ml)と、 Na_2CO_3 水溶液(10 ml, 2 N)および濃 NH_4OH (0.6 ml)の層間に分配した。層を分離し、水層をDCMで抽出した(3×10 ml)。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , ヘプタン/酢酸エチル/DCM 5:1:1)によって精製し、 tert -ブチル 4-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸エステル(0.27 g, 52%)を得た。生成物と5% Pd/C (30 mg)をMeOH(3 ml)中で混合し、 H_2 (1 atm)下で24時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、濃縮し、 tert -ブチル 4-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸エステル(0.23 g, 86%)を得た。粗生成物をTFA(2 ml)とDCM(4 ml)の混合物に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た(0.14 g, 58%, 3段階 26%)。

10

LC-MS (APCI) m/z 246 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.38 (1H, bs), 8.97 (1H, bs), 7.26 (2H, d), 7.20 (2H, d), 3.60 (2H, bd), 3.07 (2H, q), 2.88-2.72 (1H, m), 2.18-2.01 (4H, m);

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -58.35 (3F), -76.19 (3F).

20

【0443】

4-〔(4-クロロフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩
 アルゴン気流中で、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (47 mg, 0.07 mmol)と、 CuI (13 mg, 0.07 mmol)を、 Et_3N (2.7 ml)とTHF(8.4 ml)に溶解し、10分間攪拌した。3.5 mlのTHF中の、 tert -ブチル 4-〔[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸エステル(0.46 g, 1.4 mmol)と、2-エチニルピリジン(152 μL , 1.5 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、ジエチルエーテルを加え、沈殿物をろ過して除いた。透明な溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液、水、塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)した。濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , ヘプタン/ジエチルエーテル 1:2)によって精製し、 tert -ブチル 4-〔(4-クロロフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸エステル(0.26 g, 58%)を得た。生成物をTHF(3 ml)と濃 HCl (3 ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。トルエンと EtOH で数回濃縮し、表題化合物を得た(0.20 g, 98%, 2段階 57%)。

30

LC-MS (APCI) m/z 218/220 3:1 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.25 (2H, bs); 7.49-7.44 (4H, m); 6.24-6.11 (1H, m); 3.75-3.63 (2H, m); 3.25-3.15 (2H, m); 2.48-2.42 (2H, m).

【0444】

下記のアミンを、4-〔(4-クロロフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩で記載された方法と類似の方法で製造した。

40

【0445】

2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルエチニル)ピリジン

LC-MS (APCI) m/z 185 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.59-8.55 (1H, m); 7.64 (1H, dt); 7.43-7.39 (1H, m); 7.20 (1H, ddd); 6.30 (1H, bs); 3.51 (2H, q); 3.04 (2H, t); 2.37-2.31 (2H, m).

【0446】

4-〔(4-メチルフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

50

LC-MS (APCI) m/z 198 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.91 (1 H, bs); 7.33 (2 H, d); 7.15 (2 H, d); 6.06 (1 H, bs); 3.93-3.80 (2 H, m); 3.49-3.335 (2 H, m); 2.73-2.60 (2 H, m); 2.37 (3 H, s).

【0447】

2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン

水素化ナトリウム(0.52 g, 12 mmol, 油中55%)を、ヘキサンで2回洗浄し、乾燥ジメトキシエタン(30 ml)に懸濁した。4-ヒドロキシピペリジン(1.21 g, 12 mmol)と、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジンを、乾燥ジメトキシエタン(30 ml)に溶解した。溶液を水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。反応物を、窒素下、80℃で終夜攪拌した。冷却後、水を注意深く混合物に加え、溶媒をロータリーエバポレーターによって除去した。残さを水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸留した。残さをシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、EtOAc/MeOH/Et₃N 80:20:2で溶出し、1.7 g(63%)の表題化合物を、黄色の油状物として得た。数時間後これは結晶化した。

LC-MS (APCI) m/z 247.1 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.40 (1 H, s); 7.74 (1 H, dd, J=2.52, 8.70 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.74 Hz); 5.25-5.17 (1 H, m); 3.19-3.08 (2 H, m); 2.83-2.73 (2 H, m); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.83 (1 H, s); 1.73-1.62 (2 H, m).

【0448】

下記のアミンを、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジンの合成で記載された方法と類似の方法で製造した。

【0449】

6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ニコチノニトリル

LC-MS (APCI) m/z 204.2 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.45 (1 H, s); 7.76 (1 H, dd, J=2.40, 8.77 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.77 Hz); 5.28-5.17 (1 H, m); 3.19-3.09 (2 H, m); 2.83-2.74 (2 H, m); 2.10-2.01 (2 H, m); 1.74-1.63 (2 H, m).

【0450】

5-メチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H-NMR (メタノール-d₄): δ 7.90 (1 H, s); 7.46 (1 H, dd, J=2.47, 8.46 Hz); 6.68 (1 H, d, J=8.50 Hz); 5.07-4.98 (1 H, m); 3.15-3.07 (2 H, m); 2.82-2.73 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 2.07-1.97 (2 H, m); 1.84-1.74 (2 H, m).

【0451】

2-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.44 (1 H, t, J=7.90 Hz); 7.25 (2 H, dd, J=1.83, 7.90 Hz); 5.19-5.11 (1 H, m); 3.82 (3 H, s); 3.23-3.16 (2 H, m); 2.96-2.88 (2 H, m); 2.13-2.05 (2 H, m); 1.89-1.79 (2 H, m).

【0452】

2-クロロ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 7.64 (1 H, dd, J=7.60, 8.22 Hz); 6.96 (1 H, dd, J=0.66, 7.60 Hz); 6.73 (1 H, dd, J=0.60, 8.19 Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.28-3.18 (2 H, m); 3.05-2.94 (2 H, m); 2.19-2.07 (2 H, m); 1.93-1.80 (2 H, m).

【0453】

5-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.36 (2 H, s); 5.16-5.06 (1 H, m); 3.29-3.18 (2 H, m); 2.98-2.87 (2 H, m); 2.21-2.08 (2 H, m); 1.97-1.81 (2 H, m).

【0454】

2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-4-トリフルオロメチル-ピリミジン

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.75 (1 H, d, J=4.93 Hz); 7.27 (1 H, d, J=5.07 Hz)

; 5.39-5.30 (1 H, m); 3.44-3.33 (2 H, m); 3.28-3.17 (2 H, m); 2.35-2.10 (4 H, m)

【0455】

5-エチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8.40 (2 H, s); 5.16-5.08 (1 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.77-2.70 (2 H, m); 2.60 (2 H, q, $J=7.66, 15.28$ Hz); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.76-1.66 (2 H, m); 1.23 (3 H, t, $J=7.63$ Hz).

【0456】

5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン; 塩酸塩

4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (45 mg, 0.14 mmol) を、THF (3 ml) に溶解し、濃 HCl (2 ml) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残った水を EtOH/トルエンを用いた共沸蒸発によって除去した。35 mg (97%) の表題化合物を、油性の結晶として得た。

LC-MS (APCI) m/z 225.1 (MH $^+$).

【0457】

出発物質を下記のように製造した。

2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシド

2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン (200 mg, 1.39 mmol) と、mCPBA (360 mg, 2.09 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 ml) に溶解した。混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を次に CH₂Cl₂ で希釈し、10% K₂CO₃ 水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、140 mg (63%) の表題化合物を、白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.30 (1 H, d, $J=2.72$ Hz); 7.68 (1 H, d, $J=9.23$ Hz); 7.08 (1 H, dd, $J=2.70, 9.23$ Hz); 3.31 (3 H, s).

【0458】

4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

カリウム tert-ブトキシド (128 mg, 1.14 mmol) を、乾燥 THF (10 ml) に溶解し、乾燥 THF (5 ml) に溶解した 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (177 mg, 0.88 mmol) を、窒素下で加えた。混合物を室温で10分間攪拌した後、乾燥 THF (5 ml) に溶解した 2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシド (140 mg, 0.88 mmol) を加えた。反応物を室温で3日間攪拌した。溶媒を除去し、残さを H₂O と CHCl₃ の層間に分配した。有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、245 mg (86%) の表題化合物を、褐色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.95-7.93 (1 H, m); 6.86-6.84 (2 H, m); 4.95-4.85 (1 H, m); 3.79 (3 H, s); 3.25-3.14 (2 H, m); 3.07-2.96 (2 H, m); 1.98-1.79 (4 H, m); 1.46 (9 H, s).

【0459】

4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200 mg, 0.62 mmol) を、EtOH (5 ml) に溶解した。インジウム (498 mg, 4.34 mmol) と、飽和 NH₄Cl 水溶液 (4 ml) を溶液に加え、反応物を4日間還流した。冷却した後、混合物をセライトでろ過し、溶媒を真空下で除去した。残さをシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン/EtOAc 5:1 で溶出し、50 mg (26%) の表題化合物を、黄色がかった油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ 7.77 (1 H, d, $J=3.06$ Hz); 7.20 (1 H, dd, $J=3.07, 8.89$ Hz); 6.66 (1 H, d, $J=8.99$ Hz); 5.14-5.07 (1 H, m); 3.80 (3 H, s); 3.79-3.72

(2 H, m); 3.31-3.23 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.64 (2 H, m); 1.47 (9 H, s).

【0460】

4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン; 塩酸塩

THF (3 ml)中の4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (60 mg, 0.18 mmol)と、濃HCl (3 ml)を、1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残りの水をEtOH/トルエンを用いる共沸蒸発によって除去し、50 mg (100%)の表題化合物を、黄色の粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 240.2 (MH+).

【0461】

出発物質を下記のように製造した。

4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

これは、La Clair in Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37(3), 325-329 に従って製造された。N-フェニルピペラジン (19 mmol)から出発して、通算収率が55%であった。

【0462】

4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (Ref. Wellmar et al. J. Heterocycl. Chem. 32(4), 1995, 1159-1164.)

4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.272 g, 0.70 mmol)と、3-ピリジルホウ酸 (0.078 g, 0.64 mmol)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.024 g, 0.02 mmol)と、1 M 炭酸水素ナトリウム (1.0 ml)と、1,2-ジメトキシエタン (1.5 ml)を、窒素下、84℃で、3時間攪拌し、酢酸エチルに溶解し、水と塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、シリカ (1 g)上で、ロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮し、短いシリカカラムにアプライされた固体を得た。ジクロロメタン、ジクロロメタン/酢酸エチル (4:1)、および純粋な酢酸エチルで溶出し、0.060 g (収率: 32%)の表題化合物を白色固体として、そして0.060 gの出発物質(ヨウ化物)をそれぞれ得た。収量は、変換されたヨウ化物の量から計算した。

LC-MS (APCI) m/z 340.3 (MH+);

¹H-NMR (メタノール-d₄): δ 8.75 (1H, d, J=2.0 Hz); 8.43 (1H, m); 8.04 (1H, m); 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz); 7.47 (1H, m); 7.10 (2H, d, J=8.0 Hz); 3.59 (4H, m); 3.22 (4H, m); 1.50 (9H, s).

【0463】

N-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド; 塩酸塩

4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg, 1.5 mmol)を、乾燥CH₂Cl₂に溶解し、-10℃まで冷却した。トリフェニルホスフィン (750 mg, 2.25 mmol)を結合させたポリマーを加え、膨潤させた。乾燥THFに溶解させたN-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトアミド (340 mg, 2.25 mmol)を加え、反応物を-10℃で10分間攪拌し、その後DEAD (0.35 ml, 2.25 mmol)を混合物に滴下した。反応物を終夜攪拌し、温度を室温にした。ポリマーをシリカゲルの短いカラムを用いて、トルエン/EtOAc (5:1)を溶出液として用いて、ろ過して除いた。合わせたフラクションの体積を、ロータリーエバポレーターによって減らし、溶液を5% KOH水溶液と水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。得られた白色の粉末を、THF (10 ml)と濃HCl (10 ml)に溶解し、環境温度で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残りの水をEtOH/トルエンを用いて共沸蒸発によって除去し、230 mg (57%)の表題化合物を、白色粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH+).

【0464】

下記のアミンを、N-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミドの合成で記載された方法と類似の方法で製造した。

【0465】

10

20

30

40

50

3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH+).

4-(3-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH+).

【0466】

4-(3-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 262.1 (MH+).

4-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

【0467】

4-(4-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 212.2 (MH+).

4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH+).

【0468】

4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH+).

4-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 246.1 (MH+).

【0469】

4-(3,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH+).

【0470】

4-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]オキシ}ピペリジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

4-{[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]オキシ}ピペリジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

【0471】

5-クロロ-2-ピペリジン-4-イルピリジン塩酸塩

Zn ダスト (225 mg, 3.5 mmol) を、THF (1 ml) 中で、Ar 下で攪拌し、1,2-ジブロモエタン (50 μ L) を室温で加えた。混合物を 65 °C で 3 分間加熱し、室温まで冷却した後、トリメチルシリル塩化物 (70 μ L) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。THF (1.5 ml) 中の 4-ヨード-N-Boc-ピペリジン (840 mg, 2.7 mmol) の溶液を、ゆっくりと加え、反応混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) と、P(2-フリル)₃ (23 mg, 0.10 mmol) を、THF (0.5 ml) 中で混合し、混合物を室温で 10 分間攪拌し、有機亜鉛試薬溶液に加え、次に THF (1 ml) と DMA (4 ml) 中の 2-ブロモ-5-クロロ-ピリジン (624 mg, 3.24 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱し、室温まで冷却し、次にセライトでろ過し、EtOAc で希釈した。ろ液を飽和 NaHCO₃ 水溶液と、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。SiO₂ で精製し、ヘプタン/EtOAc 95:5 から 2:1 で溶出し、tert-ブチル 4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸エステルを、黄色の油状物として得た (128 mg, 16%)。油状物を THF (1.5 ml) と濃 HCl (1.5 ml) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。トルエンと EtOH で数回濃縮し、表題化合物を得た (89 mg, 89%)。

LC-MS (APCI) m/z 197 (MH+).

¹H-NMR (MeOD-d₄): δ 8.54 (1 H, d); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.55-3.45 (2 H, m); 3.22-3.06 (3 H, m); 2.19-2.09 (2 H, m); 2.08-1.98 (2 H, m).

【0472】

10

20

30

40

50

5-ベンジルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン；塩酸塩

このアミンを、5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンの合成で記載された方法と同様の方法で製造した。

LC-MS (APCI) m/z 285 (MH⁺).

【0473】

出発物質を、以下のように製造した。

2-クロロ-5-ベンジルオキシピリジン

水素化ナトリウム(油中55%, 236 mg, 5.40 mmol)をヘキサンで洗浄し、2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン(350 mg, 2.70 mmol)を、乾燥DMF(20 ml)に懸濁した。10分後、室温で、臭化ベンジル(0.32 ml, 2.70 mmol)を加え、混合物をさらに2時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3×50 ml)。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーターにかけることによって除去し、520 mg(88%)の表題化合物を、黄色の油状物として得た。

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=3.00 Hz); 7.55 (1H, dd, J=3.15, 8.81 Hz); 7.48-7.31 (6H, m); 5.19 (2H, s).

【0474】

2-クロロ-5-ベンジルオキシ-ピリジン 1-オキシド

このアミンを、2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシドの合成で記載された方法と同様の方法で製造した。

LC-MS (APCI) m/z 236 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.38 (1H, d, J=2.61 Hz); 7.69 (1H, d, J=9.28 Hz); 7.47-7.33 (5H, m); 7.15 (1H, dd, J=2.69, 9.15 Hz); 5.19 (2H, s).

【0475】

4-(5-ベンジルオキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

この化合物を、4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成で記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI) m/z 401 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.12 (1H, d, J=2.79 Hz); 7.48-7.32 (5H, m); 7.19 (1H, d, J=9.16 Hz); 7.07 (1H, dd, J=2.88, 9.18 Hz); 5.13 (2H, s); 4.84-4.76 (1H, m); 3.20-3.11 (2H, m); 3.00-2.87 (2H, m); 1.86-1.78 (2H, m); 1.59-1.49 (2H, m); 1.40 (9H, s).

【0476】

4-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

この化合物を、4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成で記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.86 (1H, d, J=3.10 Hz); 7.46-7.32 (5H, m); 7.28 (1H, dd, J=3.16, 9.04 Hz); 6.67 (1H, d, J=9.04 Hz); 5.16-5.08 (1H, m); 5.05 (2H, s); 3.84-3.72 (2H, m); 3.33-3.25 (2H, m); 2.02-1.93 (2H, m); 1.76-1.66 (2H, m); 1.49 (9H, s).

【0477】

5-ヒドロキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン トリフルオロ酢酸塩

4-(5-ベンジルオキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(476 mg, 1.19 mmol)を、メタノール(20 ml)に溶解し、Pd(OH)₂ (30 mg)を加えた。混合物を、1 atm、室温で、24時間水素化した。触媒をろ過して除き、混合物を分取HPLCを用いて精製し、凍結乾燥した後、

110 mg (30%) の TFA 塩としての表題化合物と、34 mg (10%) の中性の Boc 保護された中間体を得た。

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.66 (1H, d, J=2.94 Hz); 7.20 (1H, dd, J=3.07, 8.82 Hz); 6.68 (1H, d, J=8.93 Hz); 5.12-5.00 (1H, m); 3.29-3.00 (4H, m); 2.16-2.02 (2H, m); 1.93-1.75 (2H, m).

【0478】

5-ブロモ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン塩酸塩

このアミンを、5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンの合成で記載された方法と同様の方法で製造した。

LC-MS (APCI) m/z 257 + 259 (MH⁺).

【0479】

出発物質を、4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成で記載された通りに製造した。

【0480】

4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

LC-MS (APCI) m/z 357 + 359 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.26 (1H, dd, J=0.53, 2.67 Hz); 7.88 (1H, dd, J=2.66, 8.81 Hz); 6.80 (1H, dd, J=0.53, 8.79 Hz); 5.15-5.07 (1H, m); 3.72-3.64 (2H, m); 3.20-3.09 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.58-1.48 (2H, m); 1.40 (9H, s).

【0481】

4-(5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩

4-(5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド (98 mg, 0.34 mmol) を、MeOH (5 ml) に溶解し、濃 HCl (12 M, 5 ml) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残りの水を EtOH/トルエンを用いて共沸蒸発によって除去し、102 mg (100%) の表題化合物を、黄色の粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH⁺).

【0482】

出発物質を以下のように製造した。

4-(5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド

4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド (100 mg, 0.37 mmol) と、4-フルオロベンゼンホウ酸 (55 mg, 0.39 mmol) と、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II) (10 mg, 0.01 mmol) と、トルエン (2 ml) と、EtOH (0.5 ml) と、2 M Na₂CO₃ 溶液 (0.5 ml, 1 mmol) を、N₂ 下、80 °C で終夜加熱した。冷却後、混合物をトルエンで希釈し、分離した。有機相を水と塩水で洗浄し、セライトのパッドでろ過し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、100 mg (94%) の表題生成物を、ベージュ色の粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 286 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.44 (1H, d, J=2.66 Hz); 8.10 (1H, s); 7.97 (1H, dd, J=2.52, 8.82 Hz); 7.70-7.31 (2H, m); 7.31-7.21 (2H, m); 6.97 (1H, d, J=8.97 Hz); 3.65-3.43 (8H, m).

【0483】

下記の化合物を、4-(5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩の合成で記載された通りに合成した。

4-(5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 270 (MH⁺).

4-(5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩

10

20

30

40

50

LC-MS (APCI) m/z 274, 276 (MH+).

【0484】

4-(5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 324 (MH+).

4-(5-フラン-2-イル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 230 (MH+).

【0485】

4-(5-(1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン二塩酸塩

表題化合物を、2-(6-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル)-10
-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから製造した。

LC-MS (APCI) m/z 229 (MH+).

【0486】

4-[3,3']-ビピリジニル-6-イル-ピペラジン塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 241 (MH+).

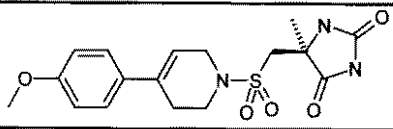
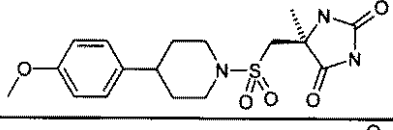
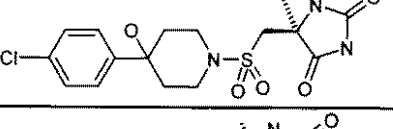
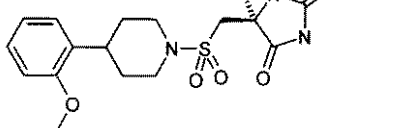
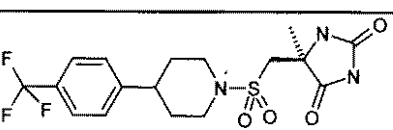
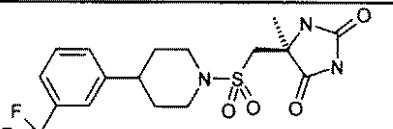
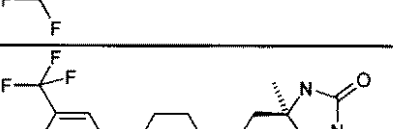
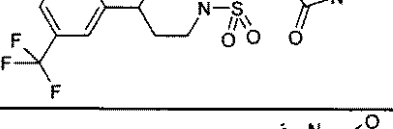
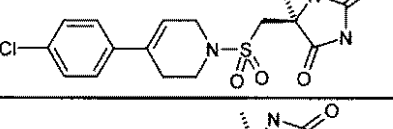
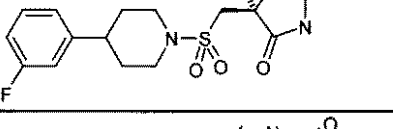
4-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル塩酸塩

LC-MS (APCI) m/z 265 (MH+).

【0487】

【表28】

式 II のヒダントイン

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 380 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 402/403 3:1 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 488 (MH ⁺)
	m/z 384/386 3:1 (MH ⁺)
	m/z 370 (MH ⁺)
	m/z 370 (MH ⁺)

10

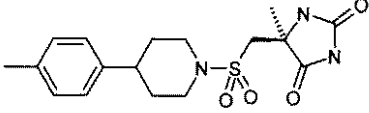
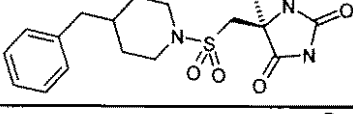
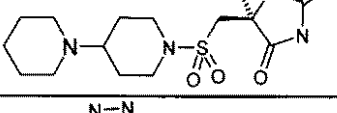
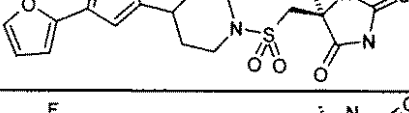
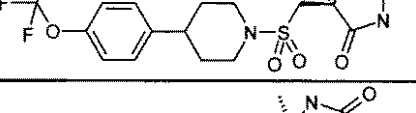
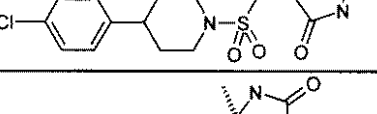
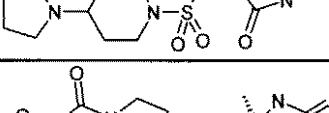
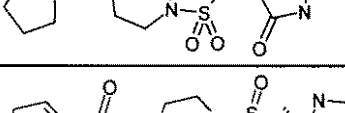
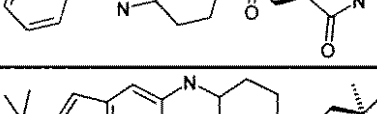
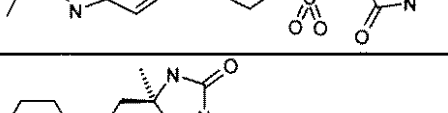
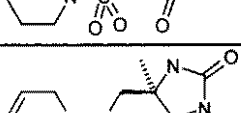
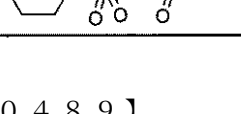
20

30

40

【 0 4 8 8 】

【 表 2 9 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 359 (MH ⁺)
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 386/388 3:1 (MH ⁺)
	m/z 345 (MH ⁺)
	m/z 375 (MH ⁺)
	m/z 395 (MH ⁺)
	m/z 462 (MH ⁺)
	m/z 276 (MH ⁺)
	m/z 274 (MH ⁺)

10

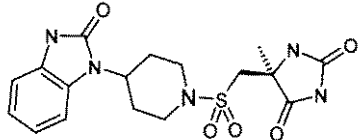
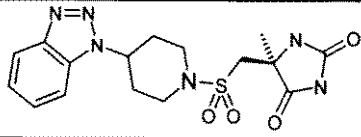
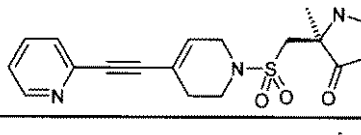
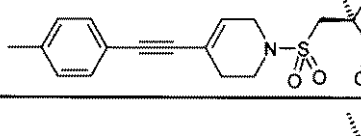
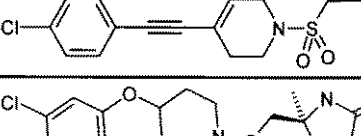
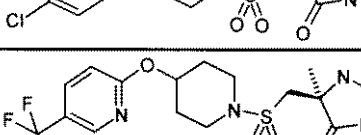
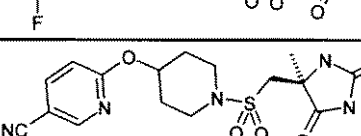
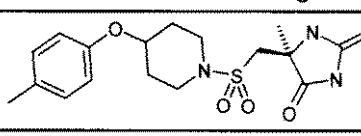
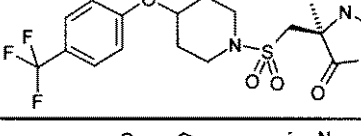
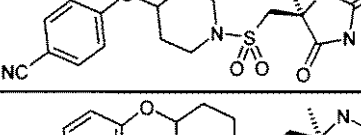
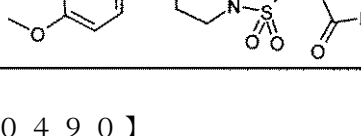
20

30

40

【 0 4 8 9 】

【 表 3 0 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 375 (MH ⁺)
	m/z 388 (MH ⁺)
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 437 (MH ⁺)
	m/z 394 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)

10

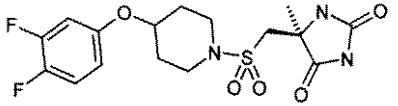
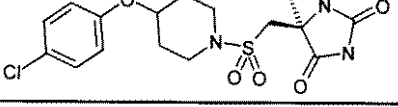
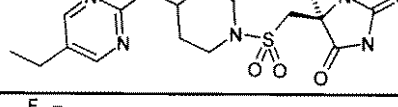
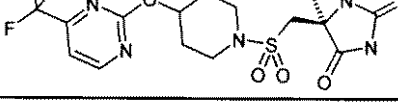
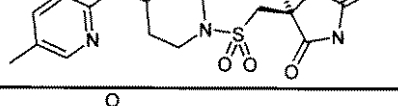
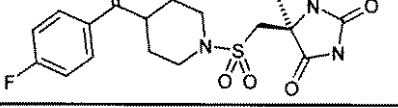
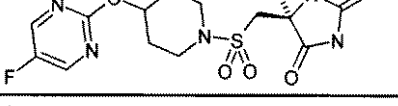
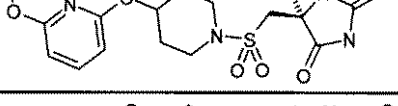
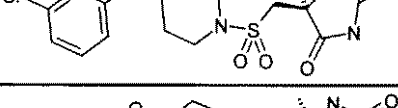
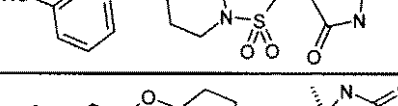
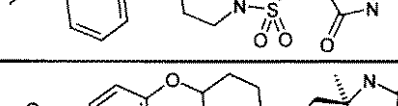
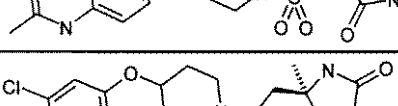
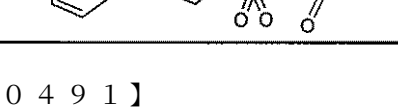
20

30

40

【 0 4 9 0 】

【 表 3 1 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 404 (MH ⁺)
	m/z 402 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 438 (MH ⁺)
	m/z 383 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 388 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 403 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 425 (MH ⁺)
	m/z 402 (MH ⁺)

10

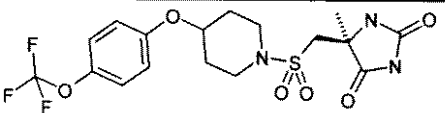
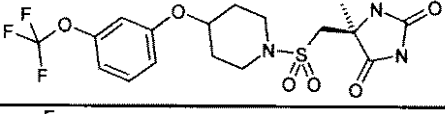
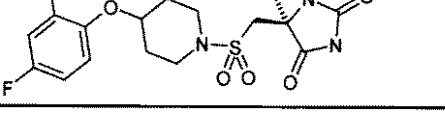
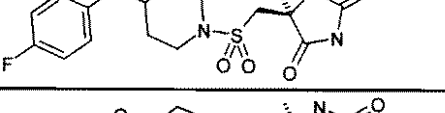
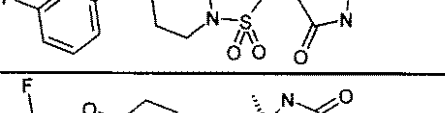
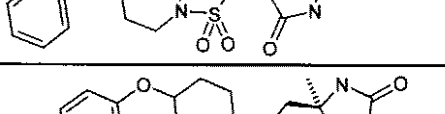
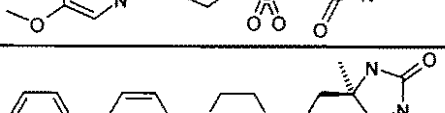
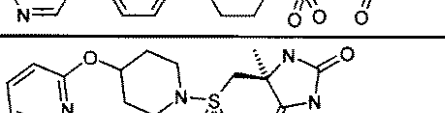
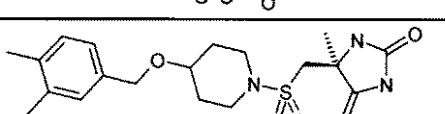
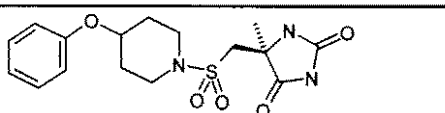
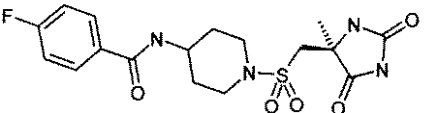
20

30

40

【 0 4 9 1 】

【 表 3 2 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 452 (MH ⁺)
	m/z 452 (MH ⁺)
	m/z 404 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 430 (MH ⁺)
	m/z 369 (MH ⁺)
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 368 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)

10

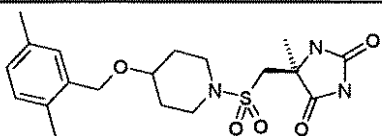
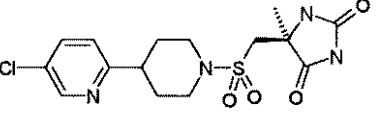
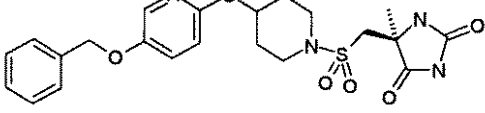
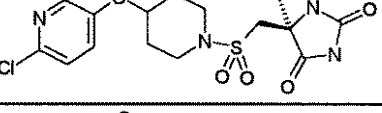
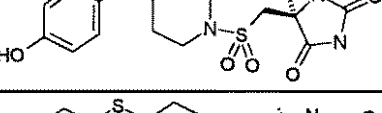
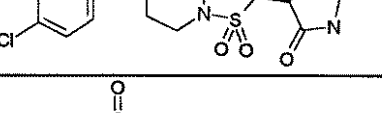
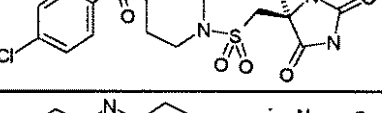
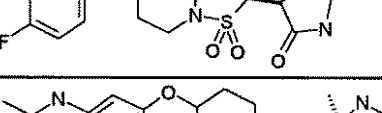
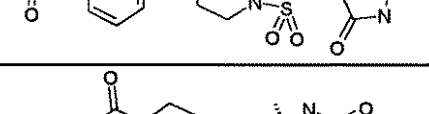
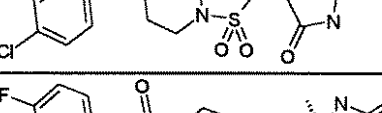
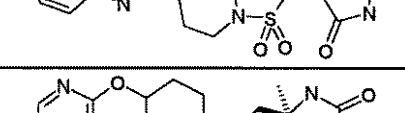
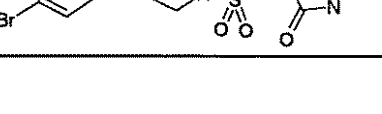
20

30

40

【 0 4 9 2 】

【 表 3 3 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 387 (MH ⁺)
	m/z 475 (MH ⁺)
	m/z 403 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 418 (MH ⁺)
	m/z 450 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 425 (MH ⁺)
	m/z 415 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)
	m/z 447, 449 (MH ⁺)

10

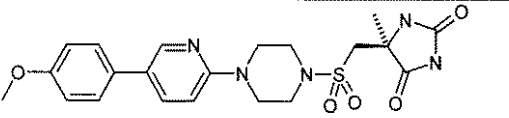
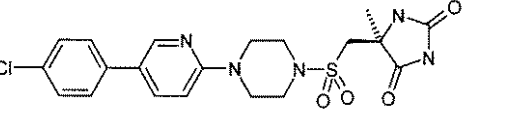
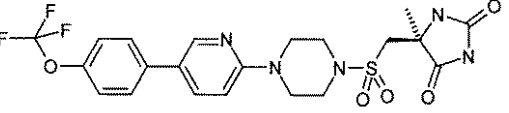
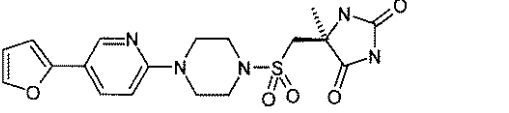
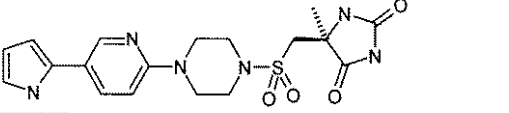
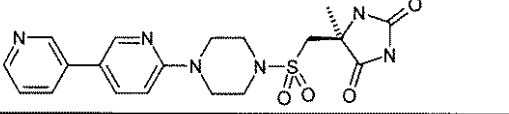
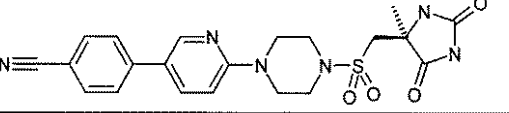
20

30

40

【 0 4 9 3 】

【 表 3 4 】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 460 (MH ⁺)
	m/z 464, 466 (MH ⁺)
	m/z 514 (MH ⁺)
	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 419 (MH ⁺)
	m/z 431 (MH ⁺)
	m/z 455 (MH ⁺)

⁽¹⁾: NMRデータは、実験部参照。

10

20

30

40

50

【0494】

下記の化合物を、(5S)-5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(実施例17)と同様の方法で製造し、沈殿させてEtOH/水で洗浄するか、または分取HPLCにかけるかの何れかによって精製した。

【0495】

(5S)-5-メチル-5-({[4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 380 (MH⁺);

¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 7.35 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.01 (1 H, dd); 3.92 (2 H, dd); 3.78 (3 H, s); 3.56, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.51-3.46 (2 H, m); 2.62-2.57 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

【0496】

(5S)-5-メチル-5-([4-[4-(メチルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.17 (2 H, d); 6.85 (2 H, d); 3.71 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.50 (1 H, part of ABq, J=14.8 Hz); 2.85 (2 H, q); 2.54 (1 H, t); 1.79 (2 H, d); 1.64-1.53 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0497】

(5S)-5-({[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402 / 404 3 : 1 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.51 (2 H, d); 7.37 (2 H, d); 5.22 (1 H, s); 3.49, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.47-3.35 (2 H, m); 3.15 (2 H, q); 1.93 (2 H, t); 1.64 (2 H, d); 1.33 (3 H, s).

【0498】

(5S)-5-メチル-5-[(4-[2-(メチルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.24-7.14 (2 H, m); 6.96 (1 H, d); 6.90 (1 H, t); 3.78 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.02-2.94 (1 H, m); 2.88 (2 H, q); 1.77 (2 H, d); 1.66-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s). 10

【0499】

(5S)-5-メチル-5-[(4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (2 H, d); 7.50 (2 H, d); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.88 (2 H, ddd); 2.79-2.68 (1 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.67 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

【0500】

(5S)-5-メチル-5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン 20

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.63-7.52 (4 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, J=14.9 Hz); 2.87 (2 H, ddd); 2.79-2.70 (1 H, m); 1.87 (2 H, d); 1.75-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0501】

(5S)-5-[(4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 488 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 8.00 (2 H, s); 7.93 (1 H, s); 3.64 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, J=14.9 Hz); 2.95-2.81 (3 H, m); 1.89 (2 H, d); 1.83-1.69 (2 H, m); 1.34 (3 H, s). 30

【0502】

(5S)-5-[(4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル}スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 384/386 3:1 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.03 (1 H, s); 7.47 (2 H, d); 7.40 (2 H, d); 6.23 (1 H, app s); 3.85 (2 H, app s); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.39-3.32 (2 H, m); 2.55 (2 H, br s); 1.32 (3 H, s).

【0503】

(5S)-5-[(4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.38-7.31 (1 H, m); 7.15-7.08 (2 H, m); 7.05-6.98 (1 H, m); 3.62 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.95-2.80 (2 H, m); 2.68-2.60 (1 H, m); 1.82 (2 H, br d); 1.69-1.58 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0504】

(5S)-5-[(4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36 (1 H, t); 7.30-7.20 (1 H, m); 7.18-7.12 (2 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.33 (1 H each, ABq); 2.96-2.85 (3 H, m); 1.80 (2 H, brd); 1.69 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

【0505】

(5S)-5-メチル-5-([4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.15-7.07 (4 H, m); 3.60 (2 H, dd); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq); 2.85 (2 H, q); 2.59-2.51 (1 H, m); 2.25 (3 H, s); 1.79 (2 H, br d); 1.60 (2 H, ddd). 10

【0506】

(5S)-5-メチル-5-([4-(フェニルメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.70 (1 H, s); 7.96 (1 H, s); 7.29-7.15 (5 H, m); 3.46 (2 H, t); 3.41, 3.24 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.68 (2 H, dt); 2.52 (2 H, d); 1.54-1.51 (3 H, m); 1.30 (3 H, s).

【0507】

(5S)-5-[(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩 20

LC-MS (APCI) m/z 359 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.25 (1 H, br s); 8.02 (1 H, s); 3.63 (2 H, t); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.39 (2 H, d); 3.24 (1 H, t); 2.92 (2 H, q); 2.81 (2 H, t); 2.07 (2 H, d); 1.82 (2 H, d); 1.74-1.58 (5 H, m); 1.45-1.34 (1 H, m); 1.31 (3 H, s).

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -74.48.

【0508】

(5S)-5-([4-(3-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン 30

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (1 H, s); 6.64 (1 H, s); 6.53 (1 H, s); 6.34 (1 H, s); 3.61-3.49 (2 H, m); 3.49 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 2.94-2.84 (2 H, m); 2.81-2.72 (1 H, m); 1.98 (2 H, br d); 1.70-1.58 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

【0509】

(5S)-5-メチル-5-[(4-{4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}ピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 436 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.40 (2 H, d); 7.28 (2 H, d); 3.70-3.55 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.94-2.80 (2 H, m); 2.73-2.61 (2 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.71-1.57 (2 H, m); 1.33 (3 H, s). 40

【0510】

(5S)-5-([4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386/388 3:1 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36-7.28 (4 H, m); 3.66-3.54 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.92-2.80 (2 H, m); 2.67-2.58 (1 H, m); 1.81 (2 H, br d); 1.68-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s). 50

【0511】

(5S)-5-メチル-5-{[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (APCI) m/z 345 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.61 (1 H, br s); 8.01 (1 H, s); 3.60 (2 H, t); 3.51, 3.36 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.55-3.47 (2 H, m); 3.27-3.15 (1 H, m); 3.13-3.02 (2 H, m); 2.80 (2 H, t); 2.12 (2 H, br d); 2.07-1.94 (2 H, m); 1.86-1.77 (2 H, m); 1.62-1.49 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -74.02

【0512】

(5S)-5-メチル-5-({[4-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 4.65 (1 H, dd); 3.80-3.68 (2 H, m); 3.60-3.42 (3 H and water, m); 3.33 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 3.19-3.00 (4 H, m); 2.09-1.92 (2 H, m); 1.87-1.75 (2 H, m); 1.30 (3 H, s).

【0513】

N-[1-({[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メチル}スルホニル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.30 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.82 (2 H, d); 7.51 (1 H, t); 7.45 (2 H, t); 3.96-3.85 (1 H, m); 3.52 (2 H, t); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.92 (2 H, t); 1.88 (2 H, d); 1.55 (2 H, q); 1.33 (3 H, s).

【0514】

(5S)-5-{[(4-{[2-(1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 10.37 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz); 6.58 (1 H, s); 6.45 (1 H, d, J=8.4 Hz); 5.86 (1 H, s); 4.65 (1 H, Br s); 3.48, 3.29 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.46 (2 H, t); 2.93 (2 H, t); 1.95 (2 H, t); 1.45-1.35 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.29 (9 H, s).

【0515】

(5S)-5-メチル-5-[(ピペリジン-1-イルスルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 276 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.70 (1 H, s); 7.97 (1 H, s); 3.44, 3.23 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.13-3.01 (4 H, m); 1.58-1.42 (6 H, m); 1.30 (3 H, s).

【0516】

(5S)-5-[(3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 274 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 5.85-5.78 (1 H, m); 5.74-5.68 (1 H, m); 3.67-3.62 (2 H, m); 3.47, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.22 (2 H, dd); 2.14-2.10 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

【0517】

(5S)-5-メチル-5-({[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.86 (1 H, s); 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.27-7.17 (1 H, m); 7.05-6.91 (3 H, m); 4.38-4.20 (1 H, m); 3.65 (2 H, t); 3.56, 3.38 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.03-2.90 (2 H, m); 2.41-2.24 (2 H, m); 1.76 (2 H, d); 1.34 (3 H, s).

【0518】

(5S)-5-([4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (1 H, s); 8.05 (1 H, s); 8.05 (1 H, d); 7.93 (1 H, d); 7.56 (1 H, t); 7.41 (1 H, t); 5.12-4.97 (1 H, m); 3.71 (2 H, t); 3.58, 3.43 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.19-3.03 (2 H, m); 2.29-2.16 (4 H, m); 1.35 (3 H, s). 10

【0519】

(5S)-5-メチル-5-([4-(ピリジン-2-イルエチニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン トリフルオロ酢酸塩

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.57 (1 H, s); 8.56 (1 H, d); 8.03 (1 H, s); 7.82 (1 H, t); 7.53 (1 H, d); 7.38 (1 H, dd); 6.31 (1 H, br s); 3.83 (2 H, d); 3.54, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.36-3.25 (2 H, m); 2.42-2.34 (2 H, m); 1.32 (3 H, s). 20

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -75.10

【0520】

(5S)-5-メチル-5-([4-[(4-メチルフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.32 (2 H, d); 7.19 (2 H, d); 6.17 (1 H, br s); 3.80 (2 H, d); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.29 (2 H, t); 2.39-2.32 (2 H, m); 2.30 (3 H, s); 1.32 (3 H, s). 30

【0521】

(5S)-5-([4-[(4-クロロフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.54-7.38 (4 H, m); 6.23 (1 H, br s); 3.87-3.76 (2 H, m); 3.53, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.34-2.25 (2 H, m); 2.42-2.29 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

【0522】

(5S)-5-[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z (APCI) m/z 436.1 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.53 (1 H, d, J=9.2 Hz); 7.31 (1 H, d, J=2.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz); 4.65-4.57 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=15.2 Hz); 3.39-3.27 (2 H, m); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0523】

(5S)-5-[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403.3 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.20 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.81 50

(1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz); 6.87 (1 H, d, J=2.7 Hz); 5.16-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=15.0 Hz); 3.43-3.28 (2 H, m); 3.19-3.07 (2 H, m); 2.08-1.95 (2 H, m); 1.80-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0524】

(5S)-5-メチル-5-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-
ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 437 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.95 (1 H, s); 8.42-8.38 (1 H, m); 7.79 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz); 6.81 (1 H, d, J=8.8 Hz); 6.71 (1 H, s); 5.40-5.28 (1 H, m); 3.52-3.39 (2 H, m); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.32 (2 H, ABq, J=24.6, 14.0 Hz); 2.16-2.02 (2 H, m); 2.02-1.84 (2 H, m); 1.67 (3 H, s). 10

【0525】

6-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタン
スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ニコチノニトリル

LC-MS (APCI) m/z 394.3 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz); 8.00 (1 H, s); 6.98 (1 H, d, J=8.7 Hz); 5.27-5.14 (1 H, m); 3.56-3.28 (4 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.08-1.96 (2 H, m); 1.81-1.66 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

【0526】

(5S)-5-メチル-5-(4-p-トリルオキシ-ピペリジン-1-スルホニルメチル)-
イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 382.5 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.09 (2 H, d, J=8.4 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.4 Hz); 4.50-4.42 (1 H, m); 3.50, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.38-3.29 (2 H, m); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 1.99-1.89 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0527】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-
1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 436.3 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.71 (1 H, brs); 8.02 (1 H, s); 7.65 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.17 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.72-4.64 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.05-1.95 (2 H, m); 1.78-1.68 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0528】

4-[1-(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタン
スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) M/Z 393.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.76 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.15 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.74-4.65 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.40-3.27 (2 H, m); 3.17-3.07 (2 H, m); 2.03-1.94 (2 H, m); 1.77-1.66 (2 H, m); 1.32 (3 H, s). 40

【0529】

(5S)-5-[4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-
5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 6.89 (4 H, ABq, J=29.1, 9.1 Hz); 4.43-4.34 (1 H, m); 3.70 (3 H, m); 3.51, 3.33 (1 H, ABq, J=15.0 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 3.16-3.05 (2 H, m); 1.97-1.87 (2 H, m); 1.73-1.62 (2 50

H, m); 1.33 (3 H, s).

【0530】

(5S)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 404.2 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.35 (1 H, q, J=19.6, 9.2 Hz); 7.19-7.11 (1 H, m); 6.86-6.80 (1 H, m); 4.57-4.48 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 2.16-2.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0531】

(5S)-5-[4-(4-クロロフェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.32 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.00 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.56-4.48 (1 H, m); 3.50, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.37-3.28 (2 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

【0532】

(5S)-5-[4-(5-エチルピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.47 (2 H, s); 8.02 (1 H, s); 5.11-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.42-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.54 (2 H, q, J=15.2, 7.6 Hz); 2.06-1.98 (2 H, m); 1.81-1.71 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.17 (3 H, t, J=7.2 Hz).

【0533】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 438 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.84-8.76 (1 H, m); 8.02 (1 H, s); 7.31 (1 H, d, J=4.8 Hz); 6.33 (1 H, s); 5.41-5.34 (1 H, m); 4.54-4.42 (4 H, m); 3.35, 3.24 (1 H each, ABq, J=12.9 Hz); 2.17-2.07 (4 H, m); 2.02 (3 H, s).

【0534】

(5S)-5-メチル-5-[4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 383 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.14 (1 H, s); 8.06-7.99 (2 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.09 (1 H, d, J=11.6 Hz); 5.28-5.21 (1 H, m); 3.70-3.41 (6 H, m); 2.44 (3 H, s); 2.13-1.96 (4 H, m); 1.62 (3 H, s).

【0535】

(5S)-5-[4-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.06 (2 H, q, J=9.2, 6.0 Hz); 7.40 (2 H, t, J=8.8 Hz); 3.61-3.41 (4 H, m); 3.00-2.91 (2 H, m); 1.90-1.81 (2 H, m); 1.62-1.50 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0536】

(5S)-5-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺);

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.42 (2 H, s); 8.30 (1 H, s); 6.40 (1 H, s); 5.30-5.23 (1 H, m); 3.53-3.35 (4 H, m); 3.36, 3.21 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 2.10-2.02 (4 H, m); 1.70 (3 H, s).

【0537】

(5S)-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 7.54 (1 H, t, $J=8.4$ Hz); 6.33-6.28 (2 H, m); 5.24-5.14 (1 H, m); 3.86 (3 H, s); 3.53-3.42 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.30-3.22 (2 H, m); 2.13-2.02 (2 H, m); 1.96-1.82 (2 H, m); 1.47 (3 H, s) 10

【0538】

(5S)-5-[4-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 7.65 (1 H, t, $J=7.8$ Hz); 6.97 (1 H, d, $J=7.2$ Hz); 6.73 (1 H, d, $J=7.2$ Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.55-3.44 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.28-3.19 (2 H, m); 2.14-2.02 (2 H, m); 1.92-1.79 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

【0539】

3-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.52-7.47 (2 H, m); 7.42-7.38 (1 H, m); 7.36-7.31 (1 H, m); 4.69-4.61 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, $J=17.2$ Hz); 3.18-3.07 (2 H, m); 2.02-1.95 (2 H, m); 1.79-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0540】

(5S)-5-[4-(3-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.21-7.15 (1 H, m); 6.58-6.50 (3 H, m); 4.57-4.49 (1 H, m); 3.73 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.01-1.91 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0541】

N-{4-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.69 (1 H, brs); 9.78 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.47 (2 H, d, $J=9.2$ Hz); 6.91 (2 H, d, $J=9.2$ Hz); 4.48-4.41 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, $J=14.4$ Hz); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00 (3 H, s); 1.98-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s). 40

【0542】

(5S)-5-[4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH⁺);

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.76 (1 H, brs); 7.99 (1 H, s); 7.31 (1 H, t, $J=8.4$ Hz); 7.08 (1 H, t, $J=2.2$ Hz); 7.02-6.95 (2 H, m); 4.64-4.56 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, $J=14.4$ Hz); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.65 (50

2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0543】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.08 (2 H, d, J=9.2 Hz); 4.60-4.52 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0544】

(5S)-5-メチル-5-[4-(3-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.41 (1 H, t, J=8.4 Hz); 7.06-6.91 (3 H, m); 4.65-4.58 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.18-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.76-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0545】

(5S)-5-[4-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 404 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.34-7.23 (2 H, m); 7.06-6.97 (1 H, m); 4.50-4.41 (1 H, m); 3.50 (1 H from ABq); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.02-1.90 (2 H, m); 1.78-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0546】

(5S)-5-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.17-6.97 (2 H, m); 4.52-4.43 (1 H, m); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.00-1.89 (2 H, m); 1.75-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0547】

(5S)-5-[4-(3-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.36-7.26 (1 H, m); 6.91-6.71 (3 H, m); 4.62-4.52 (1 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.02-1.91 (2 H, m); 1.78-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0548】

(5S)-5-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.28-7.17 (2 H, m); 7.17-7.08 (1 H, m); 7.02-6.97 (1 H, m); 4.59-4.47 (1 H, m); 2.04-1.92 (2 H, m); 1.80-1.67 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0549】

(5S)-5-[4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.89 (1 H, d, J=3.16 Hz); 7.39 (1 H, dd, J=3.18, 9.07 Hz); 6.77 (1 H, d, J=8.95 Hz); 5.08-4.96

10

20

30

40

50

(1 H, m); 3.76 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.43-3.29 (2 H, m); 3.18-3.05 (2 H, m); 2.05-1.94 (2 H, m); 1.77-1.61 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【0550】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 430 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.76 (1 H, s); 8.99 (1 H, s); 8.60 (1 H, d, J=4.91 Hz); 8.35 (1 H, d, J=7.81 Hz); 8.04 (1 H, s); 7.70 (2 H, d, J=8.87 Hz); 7.12 (2 H, d, J=8.91 Hz); 3.57 (1 H from ABq); 3.35 (4 H, m); 3.27 (4 H, m); 1.33 (3 H, s).

10

【0551】

(5S)-5-メチル-5-([4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 369 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.73 (3H, s); 1.96-2.04 (2H, m); 2.04-2.13 (2H, m); 3.21 (1H, d); 3.36-3.42 (3H, m); 3.45-3.50 (2H, m); 5.29-5.33 (1H, m); 6.30 (1 H, bs); 6.78 (1H, d); 6.93 (1H, t); 7.65 (1H, t); 7.70 (1H, bs); 8.16 (1H, d).

【0552】

(5S)-5-[(4-[(3,4-ジメチルベンジル)オキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

20

(NB.; 出発物質中にあった30%の2,3-ジメチル異性体を含む)

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (3H, s); 1.53-1.64 (2H, m); 1.83-1.89 (2H, m); 2.18 (3H, s); 2.20 (3H, s); 2.95-3.33 (2H, m); 3.25-3.31 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.45-3.53 (1H, m); 4.42 (2H, s); 7.01-7.15 (3H, m); 7.97 (1H, s); 10.70 (1H, s).

【0553】

(5S)-5-メチル-5-[(4-フェノキシピペリジン-1-イル)スルホニル]メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, s); 1.64-1.73 (2H, m); 1.92-2.00 (2H, m); 3.08-3.15 (2H, m); 3.28-3.44 (4H, m); 4.49-4.54 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.96 (2H, d); 7.28 (2H, t); 7.69 (1H, bs); 10.7 (1H, bs).

30

【0554】

4-フルオロ-N-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.34 (1 H, d, J=7.50 Hz); 8.02 (1 H, s); 7.94-7.88 (2 H, m); 7.33-7.26 (2 H, m); 3.96-3.86 (1 H, m); 3.58-3.47 (2 H, m); 3.51, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.81 Hz); 2.97-2.88 (2 H, m); 1.92-1.84 (2 H, m); 1.62-1.48 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

40

【0555】

(5S)-5-[(4-[(2,5-ジメチルベンジル)オキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, s); 1.54-1.62 (2H, m); 1.85-1.91 (2H, m); 2.21 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.97-3.03 (2H, m); 3.27-3.34 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.49-3.55 (1H, m); 6.97-7.04 (2H, m); 7.11 (1H, s); 7.98 (1H, s); 10.70 (1 H, s).

【0556】

50

(5 S)-5-{[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 387 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1H, s); 8.54 (1H, d); 8.01 (1H, s); 7.86 (1H, dd); 7.38 (1H, d); 3.61 (2H, bt); 3.50, 3.32 (1H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.96-2.76 (3H, m); 1.92 (2H, brd); 1.77-1.62 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【0557】

(5 S)-5-[4-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.90 (1H, d, J=3.13 Hz); 7.48-7.30 (6H, m); 6.76 (1H, d, J=8.97 Hz); 5.10 (2H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 3.51 (1H (from ABq), J=14.84 Hz); 3.40-3.30 (3H, m); 3.15-3.07 (2H, m); 2.07-1.95 (2H, m); 1.74-1.64 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【0558】

(5 S)-5-[4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.17 (1H, d, J=3.10 Hz); 8.01 (1H, s); 7.56 (1H, dd, J=3.18, 8.80 Hz); 7.44 (1H, d, J=8.77 Hz); 4.67-4.59 (1H, m); 3.52, 3.35 (2H, ABq, J=15.22 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.03-1.93 (2H, m); 1.77-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【0559】

(5 S)-5-[4-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺);

¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 7.73 (1H, d, J=3.01 Hz); 7.53 (1H, dd, J=3.11, 9.03 Hz); 7.04 (1H, d, J=9.04 Hz); 3.80-3.67 (1H, m); 3.58, 3.41 (2H, ABq, J=15.04 Hz); 3.53-3.42 (2H, m); 3.36-3.18 (2H, m); 2.17-2.02 (2H, m); 1.96-1.81 (2H, m); 1.48 (3H, s).

【0560】

(5 S)-5-[4-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 418 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.45-7.39 (4H, m); 2.97-2.89 (2H, m); 2.00-1.91 (2H, m); 1.56-1.45 (2H, m); 1.31 (3H, s).

【0561】

(5 S)-5-[4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 450 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.86 (2H, d, J=8.77 Hz); 7.77 (2H, d, J=8.75 Hz); 3.66-3.54 (2H, m); 3.50-3.41 (1H, m); 3.44, 3.32 (1H each, ABq, J=14.63 Hz); 2.82-2.73 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.57-1.42 (2H, m); 1.30 (3H, s).

【0562】

(5 S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺);

¹H-NMR (MeOH-d₄): δ 7.20-7.11 (4H, m); 3.84-3.71 (2H, m); 3.60-3.48 (1H, m); 3.56, 3.39 (1H each, ABq, J=14.96 Hz); 2.97-2.84 (2H, m); 2.10-2.00 (2

10

20

30

40

50

H, m); 1.69-1.53 (2H, m); 1.46 (3H, s).

【0563】

N-{3-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタン
スルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 9.89 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.37-7.33 (1H, m); 7.21-7.14 (1H, m); 7.08-7.03 (1H, m); 6.65 (1H, dd, J=1.89, 8.04 Hz); 4.49-4.42 (1H, m); 3.51, 3.34 (1H each, ABq, J=14.73 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.18-3.08 (2H, m); 2.02 (3H, s); 2.00-1.92 (2H, m); 1.76-1.65 (2H, m); 1.33 (3H, s).

10

【0564】

(5S)-5-[4-(4-クロロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-
-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 415 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.54 (2H, d, J=8.38 Hz); 7.45 (2H, d, J=8.38 Hz); 3.79-3.55 (2H, bs); 3.56, 3.35 (1H each, ABq, J=14.84 Hz); 3.51-3.31 (2H, bs); 3.27-3.06 (4H, bs); 1.33 (3H, s).

【0565】

1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニ
ル)-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル)-アミド

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 9.97 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.65-7.58 (2H, m); 7.16-7.09 (2H, m); 3.62-3.52 (2H, m); 3.49, 3.33 (1H each, ABq, J=14.94 Hz); 2.87-2.77 (2H, m); 2.48-2.39 (1H, m); 1.91-1.84 (2H, m); 1.70-1.57 (2H, m); 1.33 (3H, s).

20

【0566】

(5S)-5-[4-(5-ブromo-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホ
ニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 447, 449 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 8.28 (1H, d, J=2.64 Hz); 8.01 (1H, s); 7.91 (1H, dd, J=2.60, 8.84 Hz); 6.83 (1H, d, J=8.79 Hz); 5.12-5.05 (1H, m); 3.52, 3.35 (1H each, ABq, J=14.85 Hz); 3.41-3.34 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.06-1.97 (2H, m); 1.78-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

30

【0567】

(5S)-5-[4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン
-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 448 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.45 (1H, d, J=2.51 Hz); 8.02 (1H, s); 7.88 (1H, dd, J=2.57, 8.86 Hz); 7.70-7.62 (2H, m); 7.30-7.22 (2H, m); 6.98 (1H, d, J=8.94 Hz); 3.70-3.62 (4H, m); 3.55, 3.36 (1H each, ABq, J=14.73 Hz); 3.26-3.19 (4H, m); 1.32 (3H, s).

40

【0568】

(5S)-5-[4-(5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン
-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 460 (MH+).

(5S)-5-[4-(5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-
1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 464, 466 (MH+).

【0569】

(5S)-5-[4-(5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-

50

ーピペラジンー1ースルホニルメチル]ー5ーメチルーイミダゾリジンー2,4ージオン
LC-MS (APCI) m/z 514 (MH⁺).

(5S)ー5ー[4ー(5ーフランー2ーイルーピリジンー2ーイル)ーピペラジンー1ース
ルホニルメチル]ー5ーメチルーイミダゾリジンー2,4ージオン
LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺).

【0570】

(5S)ー5ーメチルー5ー(4ー[5ー(1Hーピロールー2ーイル)ーピリジンー2ーイル
]ーピペラジンー1ースルホニルメチル)ーイミダゾリジンー2,4ージオン
LC-MS (APCI) m/z 419 (MH⁺).

(5S)ー5ー(4ー[3,3'ービピリジニルー6ーイルーピペラジンー1ースルホニルメ
チル]ー5ーメチルーイミダゾリジンー2,4ージオン
LC-MS (APCI) m/z 431 (MH⁺).

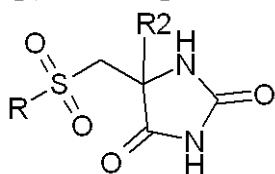
(4S)ー4ー(6ー[4ー(4ーメチルー2,5ージオキソーイミダゾリジンー4ーイルメタ
ンスルホニル)ーピペラジンー1ーイル]ーピリジンー3ーイル)ーベンゾニトリル
LC-MS (APCI) m/z 455 (MH⁺).

【0571】

実施例 19

一般式：

【化183】



を有する化合物を、実施例17に記載された方法に従って合成した。

【0572】

【表35】

R	R2	分析
		m/z 543 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 562 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 511 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 523 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 443 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ : NMR利用可能、実験部参照。

【0573】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、{2,5-ジオキソ-4-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-4-イル}メタンスルホニル塩化物のラセミ体と、5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンから、実施例17に記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI) m/z 543 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 1.63-1.74 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 2.77 (3H, s); 3.14 (4H, d); 3.53-3.73 (3H, m); 4.14 (1H, q); 5.04-5.11 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.94 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.83 (1H, s).

【0574】

出発物質を、以下のように製造した。

3-[3-(ベンジルチオ)-2-オキソプロピル]-1,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

ベンジルメルカプタン(256 μl, 2.2 mmol)を、ジメチルホルムアミド(5 ml)中の炭酸セシウム(712 mg, 2.2 mmol)と、室温で1時間攪拌した。W0 99/06361 で製造された3-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)-1,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(552 mg, 1.99 mmol)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水で処理し、酢酸エチル(3×25 ml)で抽出し、有機相を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥した。生成物をシリカ・クロマトグラフィーによって精製し、50% 酢酸エチル/イソヘキサンで溶出し、300 mgの生成物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 321 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (6H, s); 2.91 (3H, s); 3.16 (2H, s); 3.70 (2H, s); 4.53 (2H, s); 7.22-7.33 (5H, m).

【0575】

5-[(ベンジルチオ)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、実施例17での5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成に記載されたように製造した。

LC-MS (APCI) m/z 391 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 2.64 and 2.76 (2H, abq, J=14.2 Hz); 2.78 (3H, s); 3.54 and 3.64 (2H, abq, J=14.2 Hz); 3.73 (2H, s); 7.20-7.32 (5H, m); 7.98 (1H, s); 10.83 (1H, s).

【0576】

{2,5-ジオキソ-4-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-4-イル}メタンスルホニル塩化物

表題化合物を、実施例17での[(4S) および (4R)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニル塩化物の合成で記載されたように製造した。

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.38 (6H, s); 2.89 (3H, s); 3.81, 3.92 (2H, abq, J=14.3 Hz); 4.61 (2H, s).

【0577】

下記の化合物を、5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。

【0578】

5-[(4-[(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 562 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (6H, s); 2.76 (3H, s); 3.16-3.22 (4H, m); 3.48-3.76 (8H, m); 7.02 (1H, d); 7.81-7.76 (2H, m); 8.43 (1H, s); 10.83 (1H, s).

【0579】

5-[4-(4-フルオロフェニルピペラジン-1-スルホニルメチル)-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 511 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 2.77 (3H, s); 3.10-3.16 (4H, m); 3.21-3.26 (4H, m); 3.48-3.71 (4H, m); 6.95-7.09 (4H, m); 7.88 (1H, s); 10.84 (1H, bs).

【0580】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

表題化合物を、5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン塩酸塩と、(2,5-ジオキソ-4-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}イミダゾリジン-4-イル)メタンスルホニル塩化物から出発した。

LC-MS (APCI) m/z 523 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.37-1.79 (3H, m); 1.83-2.08 (4H, m); 3.00-3.56 (7H, m D₂Oによって一部不明確); 4.33-4.44 (2H, m); 5.01-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.21-7.36 (5H, m); 7.80 (1H, dd); 8.02 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.70 (1H, bs).

【0581】

6-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 443 (MH⁺).

【0582】

出発物質を下記のように製造した。

6-[(フェニルメチル)チオ]-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

ベンジルメルカプタン(937 mg, 7.5 mmol)を、70 mlのTHFに溶解した。NaH(362 mg, 60%, 9.0 mmol)を加え、そのスラリーを数分攪拌した。2-クロロシクロヘキサノン(1.0 g, 7.5 mmol)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。固体をろ過して除き、溶媒をロータリーエバポレーターにかけることによって除去した。シアン化カリウム(4当量)と、(NH₄)₂CO₃(8当量)と、25 mlのエタノールを加えた。反応物を封をしたバイアル中で、80℃で終夜攪拌した。懸濁液をろ過し、固体をDMSOと水から再結晶し、表題化合物を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.21-1.81 (8H, m); 2.79 (1H, dd); 3.67-3.76 (2H, m); 7.18-7.32 (5H, m); 8.43 (1H, s); 10.68 (1H, s).

【0583】

実施例 20

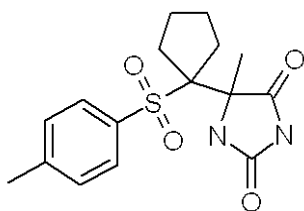
【化184】

10

20

30

40



5-メチル-5-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

1-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-エタノン(0.10g, 0.38 mmol)と、シアン化カリウム(0.049g, 0.75 mmol)と、炭酸アンモニウム(0.18g, 1.9 mmol)と、水中50%のエタノール(1.6 ml)を、封をしたチューブ(体積: 2 ml)中で、90℃で70時間撹拌した。溶液を10%酢酸でpH 6まで酸性にし、ロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮し、元の体積の半分になると、生成物が一部沈澱した。溶液とその固体を酢酸エチルに溶解し、水相を分離し、酢酸エチルで2回洗浄した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮し、0.74gの白色の固体を得た。粗生成物をメタノール(5 ml)に溶解し、シリカ(1 g)と共にロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮し、短いシリカ・カラムにアプライした。酢酸エチル/n-ヘプタン(1:2 および 2:1)で溶出し、0.060g(48%)の表題生成物を、無色の針状物として得た。

LC-MS (APCI) m/z 337 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.96-1.10 (1H, m); 1.32-1.44 (1H, m); 1.36 (3H, s); 1.47-1.58 (2H, m); 2.10-2.30 (4H, m); 2.40 (3H, s); 7.41 (2H, d, J= 8 Hz); 7.72 (2H, d, J= 8 Hz); 7.80 (1H, bs), 10.7 (1H, bs).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 21.0, 22.60, 22.64, 26.1, 26.3, 30.8, 31.5, 64.1, 78.9, 129.2, 130.3, 135.3, 144.2, 156.0, 176.2.

【0584】

出発物質を下記のように製造した。

1-(トルエン-4-スルホニル)-プロパン-2-オン

これを、Crandall et al. J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329 に従って、p-トルエンスルフィネート ナトリウム 二水和物(4.2g, 18 mmol)と、クロロアセトン(1.0 ml, 12 mmol)と、n-テトラブチルアンモニウム 臭化物(0.30g)と、水-ベンゼン-アセトン 4:3:3(10 ml)から製造した。後処理し、粗生成物をシリカでクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/n-ヘプタン(1:3 から 1:2)を溶出液として用いて、2.4g(95%)の表題生成物を油状物として得た。油状物は、冷蔵庫中で放置すると結晶化した。

LC-MS (APCI) m/z 213 (MH⁺);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.38 (3H, s); 2.42 (3H, s); 4.10 (2H, s); 7.35 (d, 2H, d, J= 8 Hz); 7.74 (d, 2H, d, J= 8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 21.7, 31.4, 67.7, 128.0, 129.8, 135.5, 145.3, 195.9.

【0585】

1-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-エタノン

1-(トルエン-4-スルホニル)-プロパン-2-オン(0.10g, 0.47 mmol)と、1,4-ジヨウ化ブタン(0.068 ml, 0.52 mmol)と、微粉碎した炭酸カリウム(0.14g, 1.0 mmol)と、乾燥ジメチルスルホキシド(0.80 ml)を、50℃(油浴温度)で22時間撹拌した。加熱を終え、撹拌を22℃で22時間続けた。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、水(5×50 ml)と塩水(1×50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮した。油状残さをシリカでクロ

マトグラフィーにかけ、酢酸エチル／*n*-ヘプタン(1：4から1：3)を用いて、0.10 g (80%)の表題生成物を無色の油状物として得た。

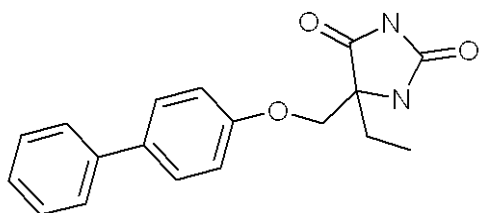
LC-MS (APCI) m/z 267 (MH⁺);

¹ H-NMR (CDCl₃): δ 1.52 (2H, m); 1.77 (2H, m); 2.26 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.42 (3H, s); 2.48 (3H, s); 7.30 (2H, d, J = 8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8 Hz);¹ ³ C-NMR (CDCl₃): δ 21.7, 25.4, 28.0, 31.3, 83.9, 129.4, 129.5, 133.2, 145.0, 202.5.

【 0 5 8 6 】

实施例 21

【化 1 8 5】



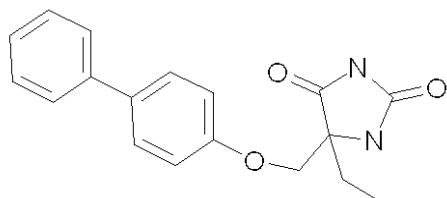
5-(ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオリジン

4-ヒドロキシビフェニル(84 mg, 0.5 mmol)を、1-ブromo-2-ブタノン(0.055 ml, 0.55 mmol)と、乾燥アセトン(2.5 ml)中の無水炭酸カリウム(95 mg, 0.69 mmol)に加えた。混合物を環境温度で2時間攪拌し、次に酢酸エチル(2.5 ml)で希釈した。上清を蒸留した。得られた油状物を、封をしたバイアル中で、50% エタノール(3 ml)中の、炭酸アンモニウム(290 mg, 3.0 mmol)と、シアン化カリウム(79 mg, 1.2 mmol)と共に、75℃で終夜攪拌した。得られた溶液を、飽和塩化アンモニウム(水溶液、2 ml)と共に、酢酸エチル(20 ml)、エーテル(10 ml)および水(15 ml)で精製した。有機相をさらにもう一度水(10 ml)で洗浄し、次にヘプタンと共に蒸留し、表題化合物を(112 mg, 0.36 mmol)、白色固体として、収率72%で得た。

¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.57 (1H, bs); 8.00 (1H, s); 7.63-7.58 (4H, m); 7.43 (2H, m); 7.01 (2H, d); 4.07 (2H, dd); 1.67 (2H, m); 0.86 (3H, t) 30

L C - M S (A P C I) m / z 3 1 1 . 1 (M H +) .

【化 1 8 6】

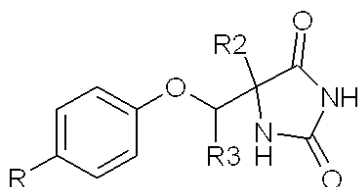


【 0 5 8 7 】

实施例 22

一般式：

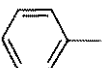
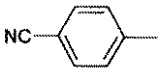
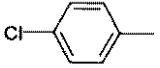
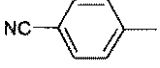
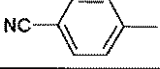
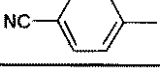
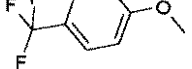
【化 1 8 7】



を有する化合物を、実施例 21 に記載された方法に従って合成した。

【0588】

【表 36】

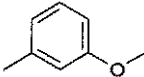
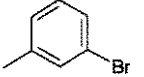
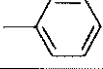
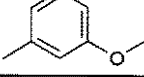
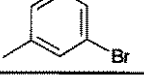
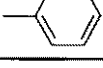
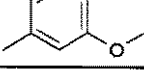
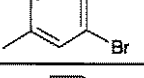
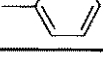
R	R2	R3	分析
	Me	Me	m/z 311 (MH+)
	Et	H	m/z 336 (MH+)
	Me	H	m/z 331 (MH+)
	Me	H	m/z 322 (MH+)
	tBu	H	m/z 364 (MH+)
	Ph	H	m/z 384 (MH+)
	Me	H	m/z 381 (MH+)

10

20

【0589】

【表 37】

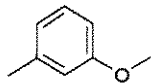
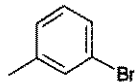
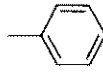
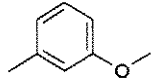
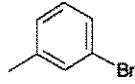
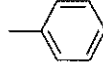
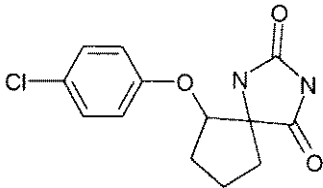
R	R2	R3	分析
CN		H	m/z 338 (MH+)
CN		H	m/z 386 (MH+)
CN		H	m/z 308 (MH+)
Br		H	m/z 393 (MH+)
Br		H	m/z 443 (MH+)
Br		H	m/z 363 (MH+)
OMe		H	m/z 343 (MH+)
OMe		H	m/z 393 (MH+)
OMe		H	m/z 313 (MH+)

30

40

【0590】

【表 38】

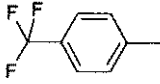
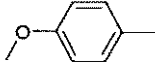
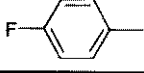
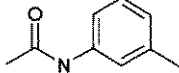
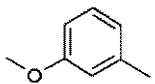
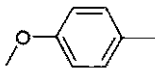
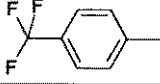
R	R2	R3	分析
Me		H	m/z 327 (MH+)
Me		H	m/z 377 (MH+)
Me		H	m/z 297 (MH+)
H		H	m/z 313 (MH+)
H		H	m/z 363 (MH+)
H		H	m/z 283 (MH+)
			m/z 281 (MH+)

10

20

【 0 5 9 1 】

【 表 3 9 】

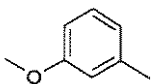
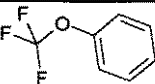
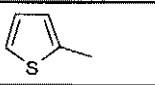
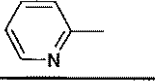
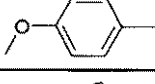
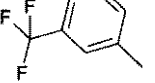
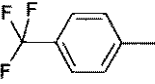
R	R2	R3	分析
	Me	H	m/z 303 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 365 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 326 (MH+)
	Me	H	m/z 315 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 354 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 327 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 341 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 378 (MH+) ⁽¹⁾

30

40

【 0 5 9 2 】

【 表 4 0 】

R	R2	R3	分析
	Et	H	m/z 340 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 395 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 317 (MH+) ⁽¹⁾
	Ph	H	m/z 426 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 340 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 368 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 406 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 407 (MH+) ⁽¹⁾
		H	m/z 360 (MH+) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: NMRデータは、実験部参照。

【0593】

5-[1-(ビフェニル-4-イルオキシ)-エチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 311.2 (MH+).

5-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 336.2 (MH+).

【0594】

5-(4'-クロロ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 331.2 (MH+).

5-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 322.2 (MH+).

【0595】

5-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-tert-ブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 364 (MH+).

5-(4'-シアノ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 384 (MH+).

【0596】

5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 381.4 (MH+).

10

20

30

40

50

5-(4-シアノ-フェノキシメチル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 338.2 (MH+).

【0597】

5-(4-シアノ-フェノキシメチル)-5-(3-ブロモ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386.1 (MH+).

5-(4-シアノ-フェノキシメチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 308.1 (MH+).

【0598】

5-(4-ブロモ-フェノキシメチル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 393.1 (MH+).

5-(4-ブロモ-フェノキシメチル)-5-(3-ブロモ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 442.9 (MH+).

【0599】

5-(4-ブロモ-フェノキシメチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 363.1 (MH+).

5-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 343.2 (MH+).

【0600】

5-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-5-(3-ブロモ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 393.2 (MH+).

5-(4-メトキシ-フェノキシメチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 313.2 (MH+).

【0601】

5-(4-メチル-フェノキシメチル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 327.1 (MH+).

5-(4-メチル-フェノキシメチル)-5-(3-ブロモ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 377.1 (MH+).

【0602】

5-(4-メチル-フェノキシメチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 297.1 (MH+).

5-フェノキシメチル-5-(3-メトキシ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 313.2 (MH+).

【0603】

5-フェノキシメチル-5-(3-ブロモ-フェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 363 (MH+).

5-フェノキシメチル-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 283.2 (MH+).

6-(4-クロロ-フェノキシ)-1,3-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 281 (MH+).

【0604】

10

20

30

40

50

5-メチル-5-[(4-チオフェン-2-イルフェノキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン]

1-(4-チエン-2-イルフェノキシ)アセトン(114 mg, 0.49 mmol)と、シアン化ナトリウム(40 mg, 0.81 mmol)と、炭酸アンモニウム(222 mg, 2.85 mmol)と、水(5 ml)と、エタノールを混合し、80℃で10時間加熱した。冷却後、反応混合物を水で処理し、固体をろ過して取り、乾燥し、105 mgの生成物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 303 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.31 (3H, s); 3.95, 4.10 (2H, abq, J=9.8 Hz); 6.95 (2H, d); 7.08 (1H, dd); 7.37 (1H, d); 7.45 (1H, d); 7.55 (2H, d); 8.03 (1H, s).

10

【0605】

出発物質を下記のように製造した。

1-(4-ヨードフェノキシ)アセトン

4-ヨードフェノール(4.9 g, 22 mmol)を、炭酸カリウム(4.7 g, 33 mmol)と、クロロアセトン(4.5 ml, 55 mmol)と、アセトンと共に、攪拌しながら、18時間還流した。反応混合物を水(100 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し(3×50 ml)、抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留した。残さをフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタンで溶出した。

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH+).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.26 (3H, s); 4.51 (2H, s); 6.65 (2H, d); 7.57 (2H, d).

20

【0606】

1-(4-チエン-2-イルフェノキシ)アセトン

1-(4-ヨードフェノキシ)アセトン(192 mg, 0.69 mmol)を、チオフェン-2-ホウ酸(102 mg, 0.79 mmol)と、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体とジクロロメタン(1:1)(36 mg)で処理し、ジメチルホルムアミド(12 ml)と、酢酸アンモニウム(135 mg)と共に、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、50% 酢酸エチル:イソヘキサンで溶出し、114 mgの生成物を得た。

30

LC-MS (APCI) m/z 232 (MH+).

【0607】

下記の化合物を、5-メチル-5-[(4-チエン-2-イルフェノキシ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。

【0608】

5-メチル-5-(4'-(トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン]

LC-MS (APCI) m/z 365 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.46 (3H, s); 4.05, 4.22 (2H, ABq, J=9.9 Hz); 7.04 (2H, d); 7.61 (2H, d); 7.04, 7.61 (4H, ABq, J=9.8 Hz).

40

【0609】

5-(4'-(メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン]

LC-MS (APCI) m/z 326 (MH+).

【0610】

5-(4'-(フルオロ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン]

LC-MS (APCI) m/z 315 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (3H, s); 4.02, 4.20 (2H, abq, J=9.9 Hz); 6.99 (2H, d); 7.12 (2H, t); 7.50 (2H, d); 7.55 (2H, dd).

50

【0611】

N-[4'-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメトキシ)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 354 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.46 (3H, s); 2.14 (3H, s); 2.15 (1H, s); 4.05, 4.20 (2H, abq, J=9.6 Hz); 7.00 (2H, d); 7.28-7.40 (3H, m); 7.46 (1H, bd); 7.53 (2H, d); 7.78-7.81 (1H, m).

【0612】

5-(3'-(メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 327 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (3H, s); 3.83 (3H, s); 4.04, 4.20 (2H, abq, J=9.6 Hz); 6.85 (1H, dd); 6.99 (2H, d); 7.08 (1H, m); 7.12 (1H, d); 7.30 (1H, t); 7.53 (2H, d).

【0613】

5-エチル-5-(4'-(メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 341 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.48 (3H, t); 1.56-1.74 (2H, m); 3.77 (3H, s); 3.97, 4.11 (2H, abq, J=10.0 Hz); 6.94-7.00 (4H, m); 7.49-7.54 (4H, m); 7.97 (1H, s); 10.71 (1H, brs)

【0614】

5-エチル-5-(4'-(トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 378 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.83 (3H, t); 1.66 (2H, oct); 4.01, 4.14 (2H, abq, J=9.8 Hz); 7.04 (2H, d); 7.67 (2H, d); 7.75 (2H, d); 7.84 (2H, d); 8.01 (1H, s); 10.75 (1H, bs).

【0615】

5-エチル-5-(3'-(メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.83 (3H, t); 1.65 (2H, oct); 3.76 (3H, s); 3.97, 4.10 (2H, abq, J=9.7 Hz); 6.93-6.99 (3H, m); 7.49-7.53 (3H, m); 7.99 (1H, s); 10.74 (1H, bs).

【0616】

5-エチル-5-(4'-(トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t); 1.56-1.74 (2H, m); 4.00, 4.13 (2H, abq, J=10.9 Hz); 7.01 (2H, d); 7.40 (2H, d); 7.61, 7.72 (4H, abq, J=8.9 Hz); 7.79 (1H, s); 10.72 (1H, bs).

【0617】

5-エチル-5-[(4-チオフエン-2-イル-フェノキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 317 (MH+);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t); 1.54-1.74 (2H, m); 3.97, 4.12 (2H, abq, J=10.0 Hz); 6.95 (2H, d); 7.08 (1H, dd); 7.37 (1H, dd); 7.44 (1H, dd); 7.55 (2H, d); 7.98 (1H, s); 10.67 (1H, s).

【0618】

10

20

30

40

50

5-フェニル-5-(4'-(トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 426 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4.21, 4.62 (2H, abq, J=10.1 Hz); 7.10 (2H, d); 7.38-7.47 (3H, m); 7.61-7.69 (4H, m); 7.76, 7.84 (4H, abq, J=8.8 Hz); 8.76 (1H, s); 10.92 (1H, bs).

【0619】

5-tert-ブチル-5-(4-ピリジン-3-イル-フェノキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.02 (9H, s); 4.15, 4.36 (2H, abq, J=9.9 Hz); 7.10 (2H, d); 7.70-7.75 (3H, m); 8.08 (1H, s); 8.39 (1H, dd); 8.65 (1H, dd); 9.00 (1H, s).

【0620】

5-tert-ブチル-5-(4'-メトキシ-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (9H, s); 3.76 (3H, s); 4.10, 4.31 (2H, abq, J=9.7 Hz); 6.95-7.01 (4H, dd); 7.48-7.55 (4H, dd); 8.05 (1H, s); 10.59 (1H, bs).

【0621】

5-tert-ブチル-5-(3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 406 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (9H, s); 4.14, 4.35 (2H, abq, J=9.6 Hz); 7.06 (2H, d); 7.65-7.69 (4H, m); 7.89 (1H, s); 7.93 (1H, t); 8.08 (1H, s); 10.65 (1H, s).

【0622】

5-tert-ブチル-5-(4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルオキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 407 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (9H, s); 4.15, 4.36 (2H, abq, J=10.0 Hz); 7.07, 7.68 (4H, abq, J=8.9 Hz); 7.76, 7.84 (4H, abq, J=8.9 Hz); 8.08 (1H, s); 10.67 (1H, s).

【0623】

5-(ビフェニル-4-イルオキシメチル)-5-ピリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 360 (MH⁺);

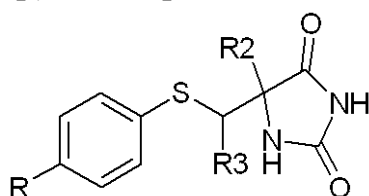
¹H-NMR (CD₃OD): δ 4.41, 4.71 (2H, ABq, J=9.7 Hz); 7.02 (2H, d); 7.28 (1H, t); 7.39 (2H, t); 7.55 (2H, d); 8.14 (2H, d); 8.81 (2H, d).

【0624】

実施例 23

一般式:

【化188】



10

20

30

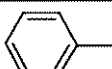
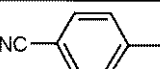
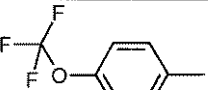
40

50

を有する化合物を、実施例 21 に記載された方法に従って合成した。

【0625】

【表 41】

R	R2	分析 ⁽¹⁾
	Me	m/z 313 (MH ⁺)
	Me	-
	Me	m/z 397 (MH ⁺)

⁽¹⁾: NMR データは、実験部参照。

10

【0626】

5-[(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 313 (MH⁺);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.36 (3H, s); 3.28 (2H, s); 7.34 (1H, t); 7.44 (4H, t); 7.60 (2H, d); 7.64 (2H, d); 7.97 (1H, s); 10.74 (1H, bs).

20

【0627】

出発物質を下記のように製造した。

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オン

1-[(4-ブロモフェニル)チオ]プロパン-2-オン (357 mg, 1.46 mmol) を、フェニルホウ酸 (231 mg, 1.89 mmol) と、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体とジクロロメタン (1:1) (36 mg) と、トルエン (20 ml) と、メタノール (7.5 ml) と、飽和炭酸ナトリウム溶液 (3.5 ml) で処理し、80 °C で 18 時間撹拌した。冷却後、反応混合物を希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、25% 酢酸エチル: イソヘキサンで溶出し、277 mg の生成物を得た。

30

GC/MS m/z: 242 [M⁺];

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59 (4H, m).

【0628】

下記の化合物を、5-[(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの合成で記載された通りに製造した。

4'-{[(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル]チオ}-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

出発物質: 4'-[(2-オキソプロピル)チオ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリルを、1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オンの合成で記載された通りに製造した。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.37 (3H, s); 3.30 (2H, s); 7.45, 7.67 (4H, ab q, J=7.5 Hz); 7.88 (4H, q); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, bs).

【0629】

5-メチル-5-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル]チオ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

出発物質: 1-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル]チオ)プロパン-2-オンを、1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オンの合成で記載された通りに製造した。

LC-MS (APCI) m/z 非常に弱い 397 (MH⁺);

50

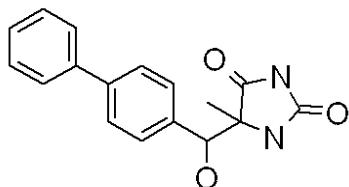
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s).

【0630】

実施例 24

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化189】



10

4-ビフェニルカルボキシアリド (182 mg, 1.0 mmol) と、トリメチルアミン (水中 45%, 160 μl , 1.0 mmol) を、メタノール (4.0 ml) と水 (1.0 ml) 中の 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (114 mg, 1.0 mmol) の温かい溶液に加えた。反応物を、窒素で不活性雰囲気として、16時間還流した。溶液を冷却し、蒸留し、ジクロロメタン/メタノール 100/1 混合液 (15 ml) 中で攪拌した。ろ過し、沈殿物を同じ溶媒混合液で洗浄し、吸引によって乾燥し、5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (190 mg) を、収率 64.1% で、 $^1\text{H-NMR}$ によるとジアステレオマー混合物 60/40 として得た。

20

【0631】

異性体混合物 (180 mg) を、ジオキサン (8 ml) と水 (4 ml) に溶解した。アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸) 20/80 から 40/60、25 分間の濃度勾配で、Chromasil C18 250/20 mm column (KR-100-5-C18) の分取 HPLC にかけて、2つの単離されたジアステレオマーを、全収率 43.5% で得た。

【0632】

予備的な立体構造決定は、5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオンの 2つのジアステレオマー (それらの立体構造は、詳細な多くの NMR 実験によって以前に決定されている) における $^1\text{H-NMR}$ を比較することによって、それぞれの異性体について行った。1-NH のプロトンのシフト、およびイミダゾリジンジオンに結合したフェニルのシフトは、特にこのジアステレオマーの決定において有用であった。

30

【0633】

(RR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(SS)-メチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.19 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.66 (2H, d, $J = 7.61\text{ Hz}$); 7.59 (2H, d, $J = 8.20\text{ Hz}$); 7.45 (2H, t, $J = 7.68\text{ Hz}$); 7.37 (2H, d, $J = 8.27\text{ Hz}$); 7.35 (1H, t, $J = 7.62\text{ Hz}$); 5.92 (1H, bs); 4.67 (1H, s); 1.44 (3H, s).

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 176.79; 156.25; 139.74; 139.39; 139.14; 128.91; 128.20; 127.37; 126.51; 125.54; 75.32; 66.96; 21.22.

APCI-MS m/z : 297.3 [MH⁺].

【0634】

(SR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(RS)-メチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.48 (1H, s); 7.67 (2H, d, $J = 7.48\text{ Hz}$); 7.64 (2H, d, $J = 8.29\text{ Hz}$); 7.56 (1H, s); 7.48-7.45 (4H, m); 7.36 (1H, t, $J = 7.30\text{ Hz}$); 5.75 (1H, d, $J = 4.73\text{ Hz}$); 4.65 (1H, d, $J = 3.57\text{ Hz}$); 1.08 (3H, s).

50

^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 177.89; 157.28; 139.88; 139.44; 139.27; 128.95; 128.47; 127.38; 126.54; 125.89; 74.68; 66.18; 20.22.

APCI-MS m/z : 297.3 [MH $^+$].

【0635】

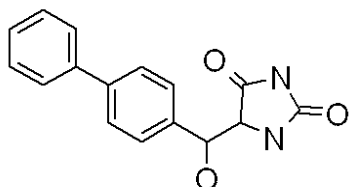
実施例 25 から 27 に記載された化合物を実施例 24 で示した方法と類似の方法を用いて製造した。

実施例 25

(RR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(SS)-メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化190】

10



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.33 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.61 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.45 (2H, dd, J = 8.20/7.20 Hz); 7.39 (2H, d, J = 8.24 Hz); 7.35 (1H, t, J = 7.48 Hz); 5.89 (1H, bs); 4.97 (1H, d, J = 2.5 Hz); 4.40 (1H, d, J = 2.5 Hz).

20

APCI-MS m/z : 283.1 [MH $^+$].

【0636】

(SR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(RS)-メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

APCI-MS m/z : 283.1 [MH $^+$].

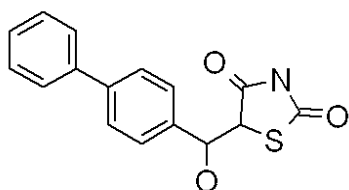
【0637】

実施例 26

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-チアゾレリジン(thiazolelidine)-2,4-ジオン

【化191】

30



(RR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(SS)-メチル)-チアゾレリジン-2,4-ジオン

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.81 (1H, s); 7.68 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.64 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 8.30/7.50 Hz); 7.42 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.36 (1H, t, J = 7.50 Hz); 6.24 (1H, d, J = 3.96 Hz); 5.36 (1H, t, J = 3.95 Hz); 5.06 (1H, d, J = 4.03 Hz).

40

APCI-MS m/z : 183.1 [MH $^+$ -チアゾレリジン-2,4-ジオン].

【0638】

(SR)-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-(RS)-メチル)-チアゾレリジン-2,4-ジオン

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.04 (1H, s); 7.67 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.51 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 8.20/7.40 Hz); 7.36 (1H, t, J = 7.40 Hz); 6.22 (1H, d, J = 5.20 Hz); 5.42 (1H, dd, J = 5.20/2.60 Hz); 5.02 (1H, d, J = 2.60 Hz).

50

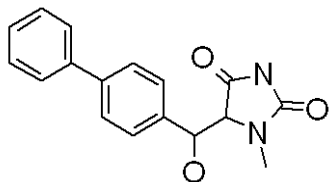
A P C I - M S m/z : 183.1 [MH+ - チアゾレリジン - 2,4 - ジオン].

【0639】

実施例 27

5 - (ビフェニル - 4 - イル - ヒドロキシ - メチル) - 1 - メチル - イミダゾリジン - 2,4 - ジオン

【化192】



10

【0640】

(R R) - 5 - (ビフェニル - 4 - イル - ヒドロキシ - (S S) - メチル) - 1 - メチル - イミダゾリジン - 2,4 - ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 10.53 (1H, s); 7.67 (2H, d, $J = 7.2$ 0 Hz); 7.63 (2H, d, $J = 8.43$ Hz); 7.46 (2H, dd, $J = 7.71/7.20$ Hz); 7.38 (2H, d, $J = 8.63$ Hz); 7.35 (1H, t, $J = 7.63$ Hz); 6.01 (1H, d, $J = 4.16$ Hz); 5.13 (1H, dd, $J = 4.18/2.60$ Hz); 4.33 (1H, d, $J = 2.58$ Hz); 2.97 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 176.63; 156.83; 139.78; 138.97; 138.95; 128.89; 127.35; 127.13; 126.53; 125.91; 71.28; 67.81; 28.63.

20

A P C I - M S m/z : 297.1 [MH+].

【0641】

(S R) - 5 - (ビフェニル - 4 - イル - ヒドロキシ - (R S) - メチル) - 1 - メチル - イミダゾリジン - 2,4 - ジオン

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 10.73 (1H, s); 7.70 (4H, m); 7.54 (2H, d, $J = 8.22$ Hz); 7.46 (2H, dd, $J = 8.20/7.10$ Hz); 7.36 (1H, t, $J = 7.11$ Hz); 5.96 (1H, d, $J = 6.06$ Hz); 5.11 (1H, dd, $J = 6.06/2.14$ Hz); 4.38 (1H, d, $J = 2.1$ 4 Hz); 2.33 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 297.1 [MH+].

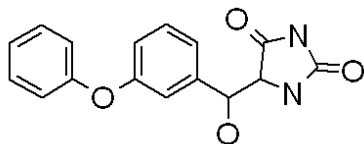
30

【0642】

実施例 28

5 - [ヒドロキシ - (3 - フェノキシ - フェニル) - メチル] - イミダゾリジン - 2,4 - ジオン

【化193】



40

この化合物は、HPLCによる製造の代わりに、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, ジクロロメタン/メタノール: 濃度勾配 100/4)を用いる以外は、実施例24で示した方法に従って製造し、60mgの表題化合物を、白色の固体として、20.1%の収率で得た(ジアステレオマー混合物)。H-NMRで、ジアステレオマー異性体の混合物の比が1:1であることを確かめた。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 10.51 (1H, bs); 10.37 (1H, bs); 8.04 (1H, s); 7.56 (1H, s); 7.40-7.29 (6H, m); 7.16-7.09 (4H, m); 7.05-7.02 (4H, m); 6.96 (2H, d, $J = 8.71$ Hz); 6.89 (2H, m); 5.89 (1H, d, $J = 3.91$ Hz); 5.78 (1H, d, $J = 5.68$ Hz); 4.93 - 4.90 (2H, m); 4.34 (1H, dd); 4.25 (1H, dd).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 174.04; 173.05; 158.09; 157.40; 1

50

56.89; 156.83; 156.31; 155.63; 144.01; 141.69; 129.96; 129.94; 129.55; 129.15; 123.20; 123.06; 122.26; 121.28; 118.44; 118.06; 118.02; 117.80; 117.46; 116.76; 71.98; 70.28; 64.01.

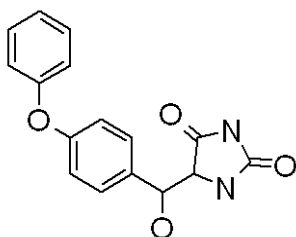
A P C I - M S m/z : 281.1 [MH+ - H₂O].

【0643】

実施例 29

5-[ヒドロキシ-(4-フェノキシフェニル)-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化194】



10

この化合物を、HPLCによる製造の代わりに、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, ジクロロメタン/メタノール：濃度勾配 100/3)を用いる以外は、実施例24で示した方法に従って製造し、40mgの表題化合物を、白色固体として、収率13.4%で得た(ジアステレオマー混合物)。H-NMRで、ジアステレオマー異性体の混合物の比が1 : 1であることを確かめた。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 10.49 (1H, bs); 10.36 (1H, bs); 8.04 (1H, s); 7.55 (1H, s); 7.41-7.35 (6H, m); 7.31 (2H, d, J = 8.60 Hz); 7.13 (2H, ddd, J = 7.44/3.52/1.14 Hz); 7.01-6.92 (8H, m); 5.84 (1H, d, J = 3.76 Hz); 5.74 (1H, d, J = 5.55 Hz); 4.91 (2H, m); 4.34 (1H, dd, J = 3.03/1.05 Hz); 4.22 (1H, dd, 2.68/1.52 Hz).

A P C I - M S m/z : 281.1 [MH+ - H₂O].

【0644】

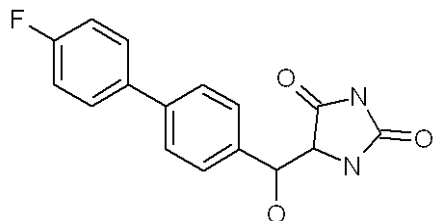
実施例 30

下記の化合物を、上記の実施例に記載された方法に従って製造した。

30

5-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化195】



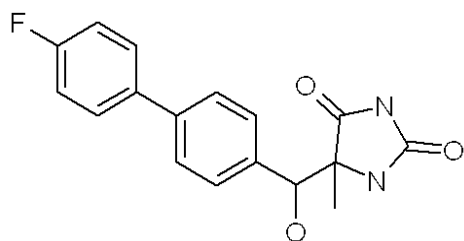
40

A P C I - M S m/z : 283 [MH+ - H₂O].

【0645】

5-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化196】



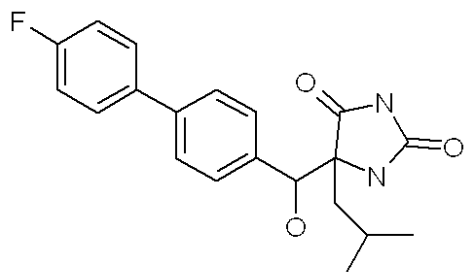
A P C I - M S m/z : 314.9 [MH+].

【0646】

5-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-イソブチル
イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

【化197】



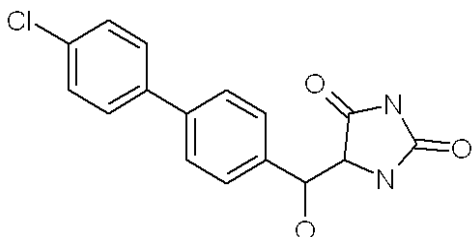
20

A P C I - M S m/z : 357.1 [MH+].

【0647】

5-[(4'-クロロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-
2,4-ジオン

【化198】



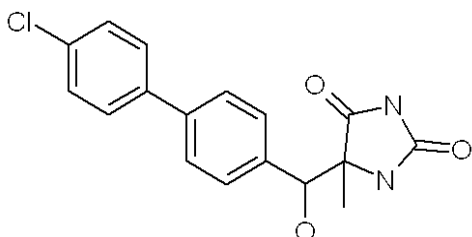
30

A P C I - M S m/z : 298.9 [MH+ - H₂O].

【0648】

5-[(4'-クロロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-メチル-イミ
ダゾリジン-2,4-ジオン

【化199】



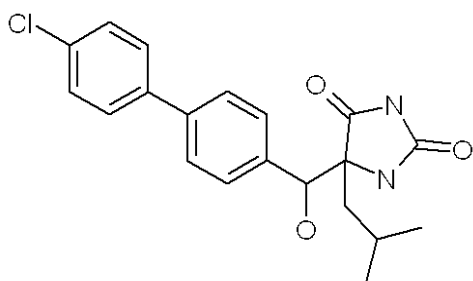
40

A P C I - M S m/z : 331 [MH+].

【0649】

5-[(4'-クロロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-イソブチル-
イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化200】



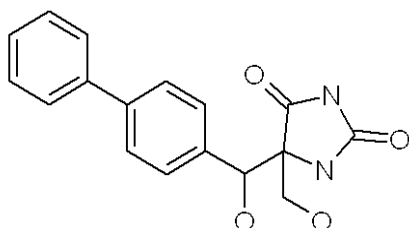
A P C I - M S m/z : 373.1 [MH⁺].

【0650】

10

5-(ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-ヒドロキシメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化201】



20

A P C I - M S m/z : 313.0 [MH⁺].

【0651】

実施例 31

化合物を、スキーム4の方法C(上記の式 III の化合物における記載で示した)に従って合成した。

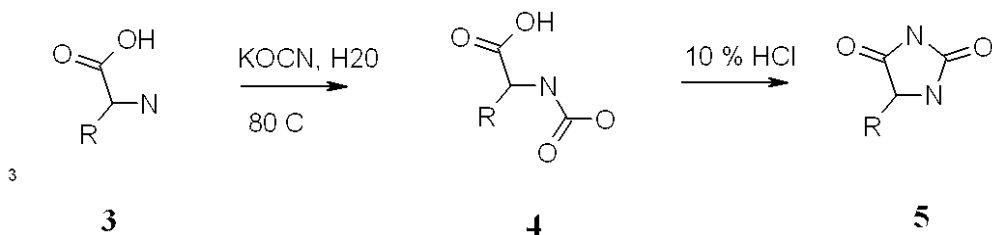
(a) ヒダントイン中間体の製造(スキーム4の方法A)

下記のスキーム5に従って、ヒダントイン5を、一般的なアミノ酸3から、中間体4の単離を行い、2段階で製造した。

スキーム5 (方法A)

【化202】

30



【0652】

表2は、合成された中間体ヒダントインを挙げた。一般的な製造方法は、下記の通りであった。水(75 ml)中のアミノ酸3(25 mmol)と、シアン化カリウム(5.1 g, 63 mmol)のスラリーを、80℃で約1時間加熱した。透明な溶液を0℃まで冷却し、濃塩酸(aq)で約pH 1まで酸性にした。得られた白色の沈殿物4を、0.5-1時間還流し、次に氷上で冷却した。幾つかの例では、1時間の加熱後でも完全な変換に到らなかった。これらの場合では、粗混合物を同じプロトコルに従って再度処理した。白色の固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、H-NMRとLCMSによって分析した。

40

【0653】

【表42】

表 2 : ヒダントイン中間体

化合物名	収率(%)	APCI-MS m/z: [MH ⁺]
5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	87	224.9
[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸 ベンジルエステル	50	292.0
5-イソブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	85	157.0
5-ベンジルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	87	237.0
5-メチルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	45	161.0
5-シクロヘキシルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	63	197.1
5-sec-ブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	52	157.0
5-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	94	205.1
5-ブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	82	157.0
5-イソプロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	49	
5-(1H5-インドール-3-イルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	94	230.0
5-(2-ヒドロキシーエチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	36	

10

20

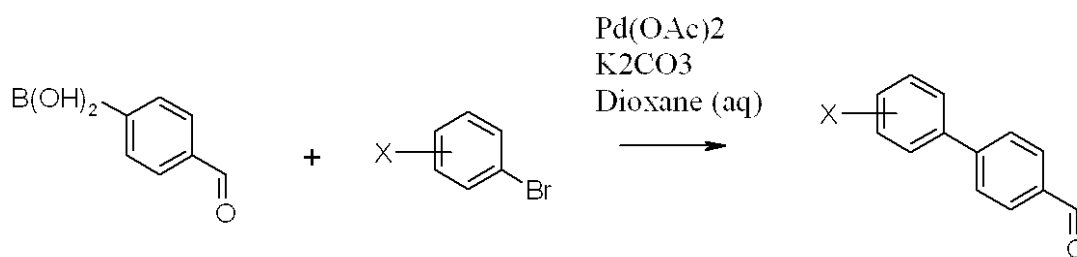
【0654】

(b) 中間体のアルデヒドの製造(スキーム4の方法B)

置換ベンズアルデヒドを、下記のスキーム6に従って、種々の市販の臭化フェニルと4-ホルミルフェニル ほう酸の Suzuki カップリングによって製造した。

【化203】

スキーム 6 (方法 B)



30

【0655】

4-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド

この化合物を下記のように製造した。ジオキサン(12 ml)と水(2 ml)中の、4-ホルミルフェニルほう酸(195 mg, 1.3 mmol)と、2-ブロモピリジン(102.7 mg, 0.65 mmol)と、粉末K₂CO₃(1.07 g, 7.8 mmol)の混合物を、脱酸素した(真空後アルゴンで)。二酢酸パラジウム(30 mg, 0.2 mol%)を加え、混合物を、アルゴン下、80℃で2時間攪拌した。スラリーを室温まで冷却した。ろ過し、蒸留し、粗生成物を得た。分取HPLC(Chromasil C18 column, アセトニトリルと水とトリフルオロ酢酸)にかけ、表題化合物 4-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド(72 mg, 収率: 60%)を得た。

40

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.07 (1H, s); 8.73 (1H, d, J = 4.20 Hz); 8.31 (2H, d, J = 8.20); 8.11 (1H, d, J = 8.01); 8.03 (2H, d, J = 8.20); 7.97 (1H, m).

APCI-MS m/z: 184.2 [MH⁺].

50

【0656】

他の置換ベンズアルデヒド(表3に挙げた)を、同様の方法に従って製造した。

【表43】

表3：置換ベンズアルデヒド

化合物名	収率(%)	APCI-MS m/z:
4'-ホルミル-ビフェニル-4-カルボニトリル	65	208.0
4'-ホルミル-ビフェニル-3-カルボニトリル		208.0
4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	50	213.1
3-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	62	213.1
ビフェニル-4,4'-ジカルボアルデヒド		211.0
酢酸 4'-ホルミル-ビフェニル-3-イル エステル		239.1
酢酸 4'-ホルミル-ビフェニル-4-イル エステル		239.1
N-(4'-ホルミル-ビフェニル-3-イル)-アセトアミド	75	240.1
4'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	55	213.1
3'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	70	201.1
4-ピリジン-3-イル-ベンズアルデヒド	67	184.2
3',4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド	72	219.1
4-ピリジン-4-イル-ベンズアルデヒド	67	184.2
N-[4-(4-ホルミル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド	30	241.0
4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-ベンズアルデヒド	20	226.1

10

20

【0657】

(c) 中間体のヒダントインとアルデヒドのアルドール縮合(スキーム4の方法C)

一般的な製法は、下記の5-{[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-メチル-メチル}-5-プロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成によって例示される。

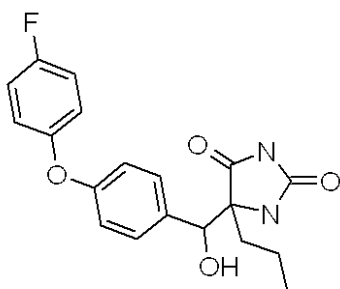
【0658】

5-{[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-メチル-メチル}-5-プロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

市販の4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンズアルデヒド(201.5 mg, 1.0 mmol)と、5-プロピル-ヒダントイン(438 mg, 3.08 mmol)と、45% トリメチルアミン水溶液(0.240 ml, 1.5 mmol)を、エタノール(12 ml)と水(3 ml)中で、20時間還流した。蒸留し、分取HPLC(C18カラム、アセトニトリルと水とトリフルオロ酢酸)にかけ、表題化合物 5-{[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-メチル-メチル}-5-プロピル-イミダゾレリジン-2,4-ジオン(11 mg, 0.03 mmol)を、収率3%で、白色固体として、純粋なラセミ体の形態で得た。

【化204】



40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.70 (2H, dd, $J = 4.38, 5.37$ Hz); 7.75 (2H, d, $J = 8.44$ Hz); 7.35 (2H, d, $J = 8.03$ Hz); 7.27 (2H, dd, $J = 4.59, 8.60$ Hz); 5.89 (1H, d, $J = 4.42$ Hz); 4.66 (1H, d, J

50

= 4.34 Hz); 1.96 (1H, dd, J = 12.89, 4.36 Hz); 1.71 (1H, dd; J = 12.95, 4.77 Hz); 1.32 (1H, m); 1.10 (1H, m); 0.89 (3H, t, J = 7.49 Hz).

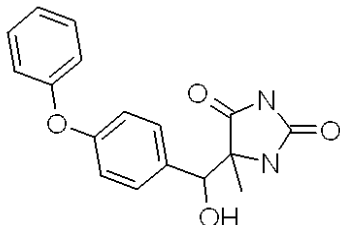
A P C I - M S m/z : 343.1 [MH⁺ - OH].

【0659】

下記の化合物を、同様の方法で製造した。

5-[4-フェノキシフェニル]-ヒドロキシメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化205】



10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (1H, bs); 8.06 (1H, s); 7.38 (2H, dd, J = 3.94, 7.60 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.62 Hz); 7.13 (1H, t, J = 7.43 Hz); 6.96 (2H, d, J = 8.75 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.61 Hz); 5.89 (1H, d, J = 4.33 Hz); 4.62 (1H, d, J = 4.48 Hz); 1.41 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 313.0 [MH⁺].

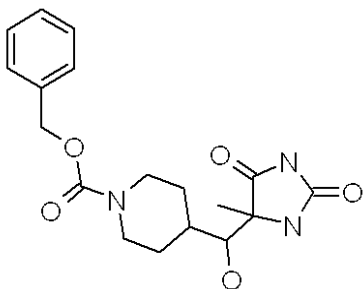
20

【0660】

4-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル。

市販の出発物質から製造した。

【化206】



30

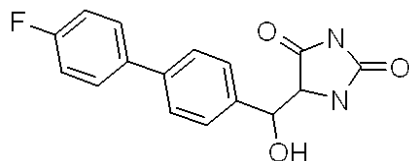
A P C I - M S m/z : 362.1 [MH⁺].

【0661】

5-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

市販の出発物質から製造した。

【化207】



40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.71 (2H, dd, J = 4.47, 5.60 Hz); 7.60 (2H, d, J = 8.27 Hz); 7.38 (2H, d, J = 8.33 Hz); 7.28 (2H, dd, J = 5.05, 8.68 Hz); 5.88 (1H, d, J = 3.90 Hz); 4.97 (1H, t, J = 3.29 Hz); 4.39 (1H, d, J = 2.64 Hz).

A P C I - M S m/z : 301.2 [MH⁺].

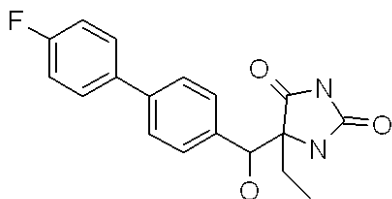
50

【0662】

5-エチル-5-[(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-エチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化208】



10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.69 (2H, dd, $J=8.77/5.53\text{Hz}$); 7.57 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.35 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.26 (2H, t, $J=8.87\text{Hz}$); 5.87 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 4.66 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 1.98 (1H, m); 1.75 (1H, m); 0.78 (3H, t, $J=7.34\text{Hz}$).

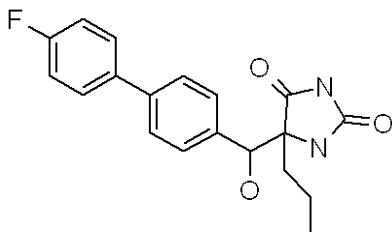
APCI-MS m/z : 329.1 [MH^+].

【0663】

5-[(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-プロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-プロピル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化209】



30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (1H, s); 7.98 (1H, s); 7.69 (2H, dd, $J=8.68/5.44\text{Hz}$); 7.56 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.34 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.26 (2H, t, $J=8.77\text{Hz}$); 5.87 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 4.64 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 1.94 (1H, m); 1.70 (1H, m); 1.31 (1H, m); 1.10 (1H, m); 0.88 (3H, t, $J=7.34\text{Hz}$).

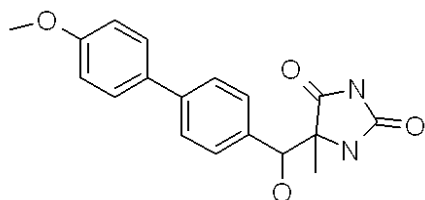
APCI-MS m/z : 343.1 [MH^+].

【0664】

5-[ヒドロキシ-(4'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化210】



40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.59 (2H, d, $J=8.77\text{Hz}$); 7.52 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.31 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 6.99 (2H, d, $J=8.58\text{Hz}$); 5.87 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 4.63 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 3.77 (3H, t); 1.42 (3

50

H, s).

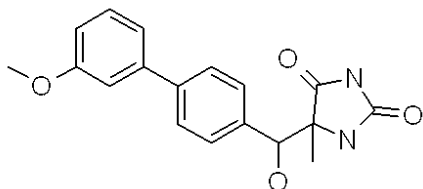
A P C I - M S m/z : 327.1 [MH⁺].

【0665】

5-[ヒドロキシ-(3'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

3-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化211】



10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.59 (2H, d, J=8.01Hz); 7.35 (3H, m); 7.21 (1H, d, J=7.63Hz); 7.17 (1H, s); 6.91 (1H, dd, J=8.11/2.19); 5.91 (1H, d, J=4.39Hz); 4.65 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

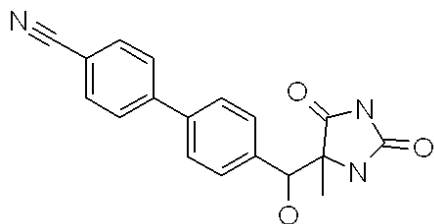
A P C I - M S m/z : 327.1 [MH⁺].

【0666】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボニトリル

4'-ホルミル-ビフェニル-4-カルボニトリルと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化212】



30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.89 (4H, m); 7.69 (2H, d, J=8.20); 7.40 (2H, d, J=8.20Hz); 5.97 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

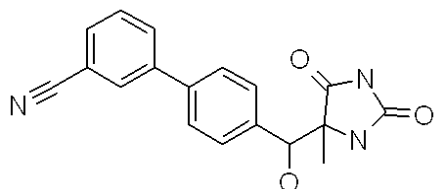
A P C I - M S m/z : 322.1 [MH⁺].

【0667】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-カルボニトリル

4'-ホルミル-ビフェニル-3-カルボニトリルと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化213】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.14 (1H, s); 8.11 (1H, s); 8.02 (1H, d, J=8.01Hz); 7.80 (1H, d, J=7.63Hz); 7.69 (2H, d, J=8.20Hz)

50

; 7.64 (1H, t, J=7.82Hz); 7.38 (2H, d, J=8.20Hz); 5.96 (1H, d, J=4.20Hz); 4.67 (1H, d, 3.81Hz); 1.42 (3H, s).

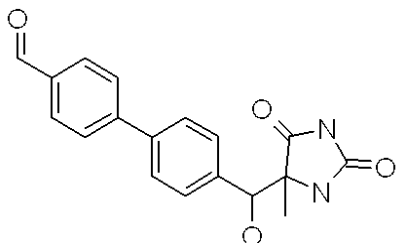
A P C I - M S m/z : 322.1 [MH⁺].

【0668】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボアルデヒド

ビフェニル-4-4'-ジカルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化214】



10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 10.03 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.97 (2H, d, J=8.40Hz); 7.91 (2H, d, J=8.40); 7.71 (2H, d, J=8.20Hz); 7.40 (2H, d, J=8.40Hz); 5.97 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

20

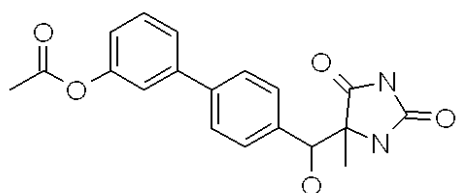
A P C I - M S m/z : 325.1 [MH⁺].

【0669】

酢酸 4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル エステル

酢酸 4'-ホルミル-ビフェニル-3-イル エステルと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化215】



30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.16 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.92 (1H, dd, J=7.72/1.24Hz); 7.66 (2H, d, J=8.40); 7.60 (1H, t, J=7.73Hz); 7.38 (2H, d, J=8.40Hz); 5.94 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 2.63 (3H, s); 1.42 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 321.1 [MH⁺ - H₂O].

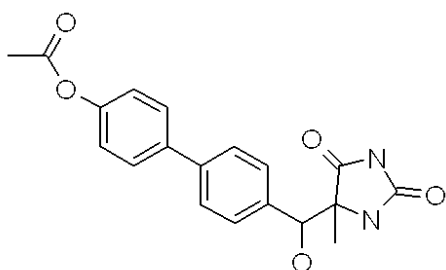
【0670】

酢酸 4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-イル エステル

40

酢酸 4'-ホルミル-ビフェニル-4-イル エステルと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化216】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.19 (1H, s); 8.11 (1H, s); 8.01 (2H, d, $J=8.39\text{Hz}$); 7.82 (2H, d, $J=8.20$); 7.68 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.39 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 5.96 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 2.59 (3H, t); 1.43 (3H, s).

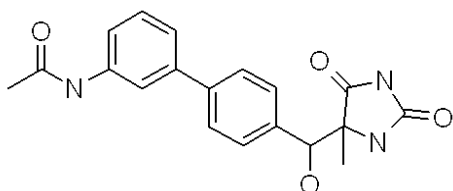
APCI-MS m/z : 321.1 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

【0671】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-アセトアミド

N-(4'-ホルミル-ビフェニル-3-イル)-アセトアミドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化217】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.17 (1H, s); 9.98 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.50 (3H, m); 7.32 (4H, m); 5.91 (1H, d, $J=4.56\text{Hz}$); 4.64 (1H, d, 4.28Hz); 2.05 (3H, s); 1.42 (3H, s).

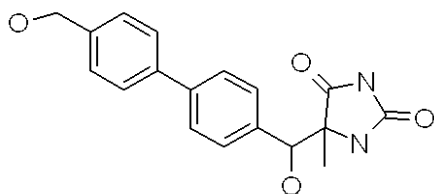
APCI-MS m/z : 354.1 [MH^+].

【0672】

5-[ヒドロキシ-(4-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-イル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化218】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.17 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.61 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.57 (2H, d, $J=8.20$); 7.38 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.34 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 5.90 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 5.19 (1H, T, $J=5.72\text{Hz}$); 4.65 (1H, d, 4.39Hz); 4.52 (2H, d, $J=5.72\text{Hz}$); 1.43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 327.1 [MH^+].

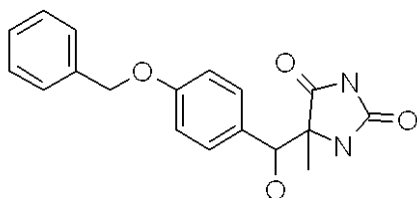
【0673】

5-[(4-ベンジルオキシフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ベンジルオキシベンズアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

のアルドール縮合によって製造した。

【化 2 1 9】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.10 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.46-7.27 (5H, m); 7.18 (2H, d, $J=8.58\text{Hz}$); 6.89 (2H, d, $J=8.58\text{Hz}$); 5.75 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 5.04 (2H, s); 4.55 (1H, d, $J=4.39\text{Hz}$); 1.43 (3H, s).

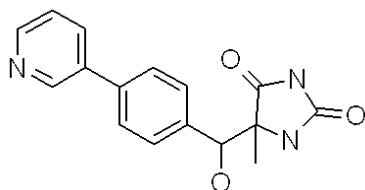
APCI-MS m/z : 309.1 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

【0 6 7 4】

5-[ヒドロキシ-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ピリジン-3-イル-ベンズアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 2 2 0】



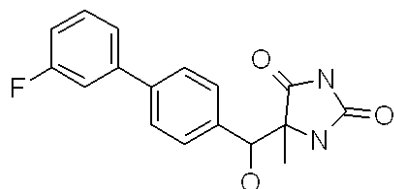
APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+].

【0 6 7 5】

5-[(3'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

3'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 2 2 1】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.17 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.63 (1H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.49 (3H, m); 7.36 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 7.17 (1H, m); 5.93 (1H, d, $J=4.20\text{Hz}$); 4.66 (1H, d, 3.81Hz); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 315 [MH^+].

【0 6 7 6】

5-[ヒドロキシ-(4-フェニルエテニル-フェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

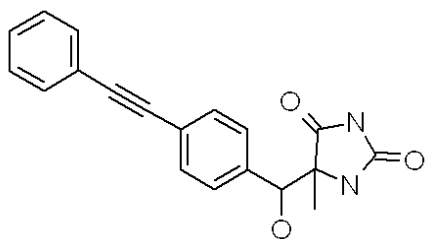
出発のアルデヒドを、Thorand S. et.al (J Org Chem 1998, 63(23), 8551-8553) に従って合成した。

【化 2 2 2】

20

30

40



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.53 (2H, m); 7.45 (2H, d, $J=8.40\text{Hz}$); 7.41 (3H, m); 7.30 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 5.99 (1H, d, $J=4.58\text{Hz}$); 4.64 (1H, d, 4.39Hz); 1.41 (3H, s).

10

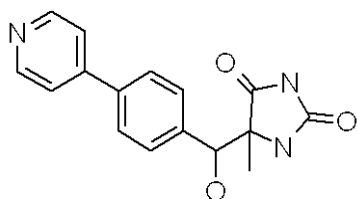
APCI-MS m/z : 321.1 [MH^+].

【0677】

5-[ヒドロキシ-(4-ピリジン-4-イル-フェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ピリジン-4-イル-ベンズアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化223】



20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.19 (1H, s); 8.61 (2H, m); 8.12 (1H, s); 7.74 (2H, d, $J=8.39$); 7.70 (2H, m); 7.41 (2H, d, $J=8.20\text{Hz}$); 5.99 (1H, s); 4.67 (1H, s); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+].

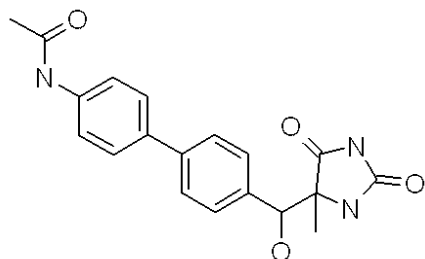
【0678】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-アセトアミド

30

N-(4'-ホルミル-ビフェニル-4-イル)-アセトアミドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化224】



40

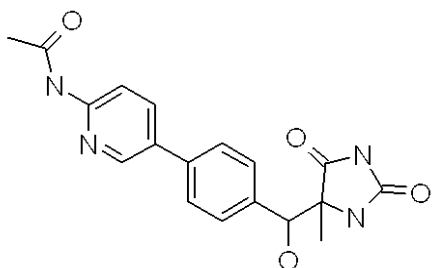
APCI-MS m/z : 354.1 [MH^+].

【0679】

N-(5-{4-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-フェニル}-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

N-[4-(4-ホルミル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化225】



A P C I - M S m/z : 355.1 $[MH^+]$.

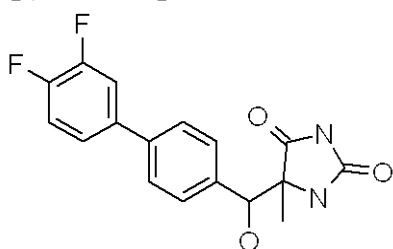
【0680】

10

5-[(3',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

3',4'-ジフルオロビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化226】



20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.75 (1H, m); 7.61 (2H, d, $J=8.27$ Hz); 7.50 (2H, m); 7.35 (2H, d, $J=8.27$); 5.93 (1H, d, $J=3.99$ Hz); 4.66 (1H, d, 3.98Hz); 1.41 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 333 $[MH^+]$.

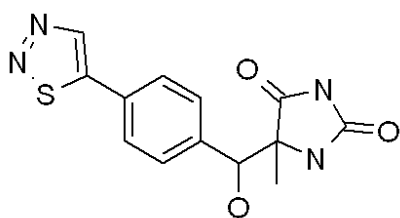
【0681】

5-[ヒドロキシ-(4-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル-フェニル)-メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

4-[1,2,3]チアジアゾール-5-イル-ベンズアルデヒドと 5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

30

【化227】



A P C I - M S m/z : 305 $[MH^+]$.

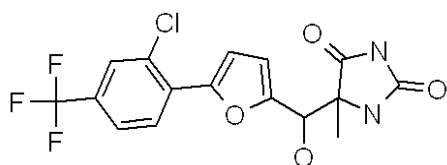
40

【0682】

5-{[5-(2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-フラン-2-イル]-ヒドロキシメチル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

5-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-フラン-2-カルボアルデヒドと 5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化228】



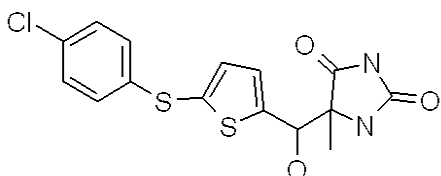
A P C I - M S m/z : 389 $[MH^+]$.

【0683】

5- {[5-(4-クロロフェニルスルファニル)-チオフェン-2-イル]-ヒドロキシ-
メチル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-クロロフェニルスルファニル)-チオフェン-2-カルボアルデヒドと 5-
メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化229】



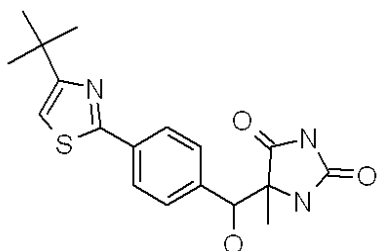
A P C I - M S m/z : 350.9 $[MH^+ - H_2O]$.

【0684】

5- {[4-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-フェニル]-ヒドロキシ-
メチル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒドと 5-メチル-
イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化230】



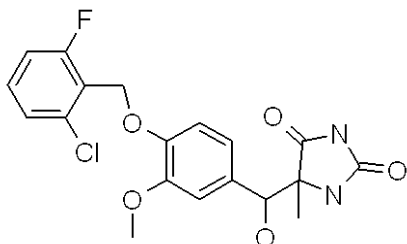
A P C I - M S m/z : 360 $[MH^+]$.

【0685】

5- {[4-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-
ヒドロキシメチル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドと
5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化231】



A P C I - M S m/z : 391 $[MH^+ - H_2O]$.

【0686】

5- {[2-(4-クロロフェニルスルファニル)-フェニル]-ヒドロキシメチル}-5

10

20

30

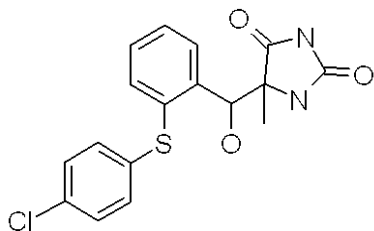
40

50

ーメチルーイミダゾリジンー2,4-ジオン

2-(4-クロロフェニルスルファニル)ーベンズアルデヒドと 5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化232】



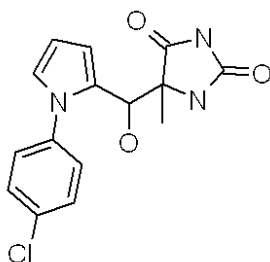
10

【0687】

5-{[1-(4-クロロフェニル-H-ピロール-2-イル)ーヒドロキシーメチル}ー5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオン

1-(4-クロロフェニル-1H-ピロール-2-カルボアルデヒドと 5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化233】



20

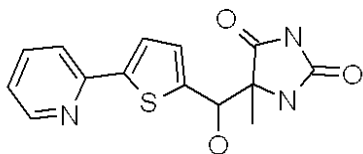
A P C I - M S m/z : 302.1 $[MH^+ - H_2O]$.

【0688】

5-[ヒドロキシ-(2-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)ーメチル]ー5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオン

5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-カルボアルデヒドと 5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化234】



A P C I - M S m/z : 304 $[MH^+]$.

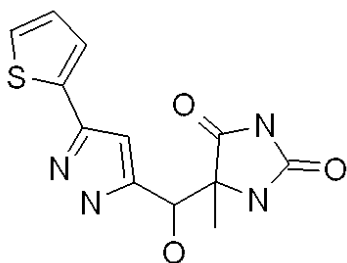
【0689】

5-[ヒドロキシ-(5-チオフェン-2-H-ピラゾール-3-イル)ーメチル]ー5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオン

5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドと 5-メチルーイミダゾリジンー2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化235】

40



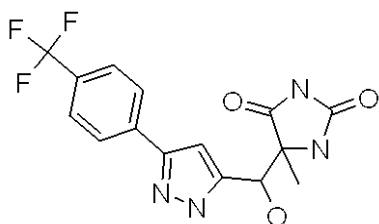
A P C I - M S m/z : 293.1 $[MH^+]$.

【0690】

5-〔ヒドロキシ-〔5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-H-ピラゾール-3-イル〕-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化236】



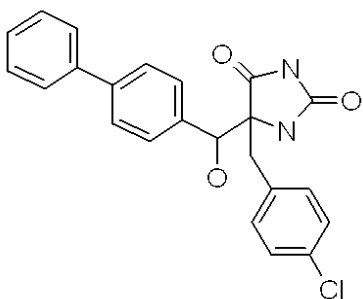
A P C I - M S m/z : 355 $[MH^+]$.

【0691】

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシメチル)-5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化237】



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.89 (1H, s); 8.29 (1H, s); 7.65 (2H, d, $J=7.73$ Hz); 7.59 (2H, d, $J=8.20$ Hz); 7.43 (2H, m); 7.39 (2H, d, $J=8.20$ Hz); 7.32 (3H, m); 7.20 (2H, d, $J=8.39$ Hz); 6.13 (1H, d, $J=4.01$ Hz); 4.85 (1H, d, $J=4.01$ Hz); 3.28 (1H, d, $J=13.35$ Hz); 3.04 (1H, d, $J=13.35$ Hz).

A P C I - M S m/z : 407.2 $[MH^+]$.

【0692】

5-ベンジルスルファニルメチル-5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-ベンジルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

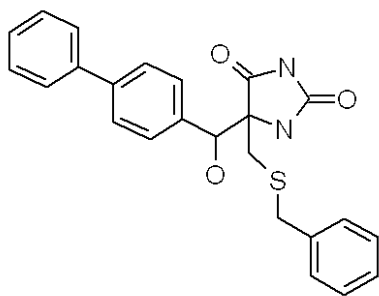
【化238】

10

20

30

40



A P C I - M S m/z : 419.2 $[MH^+]$.

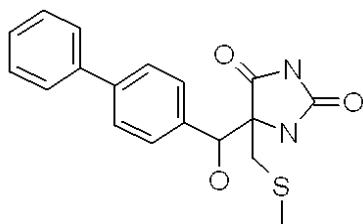
10

【0693】

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-5-メチルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-メチルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化239】



20

A P C I - M S m/z : 343.1 $[MH^+]$.

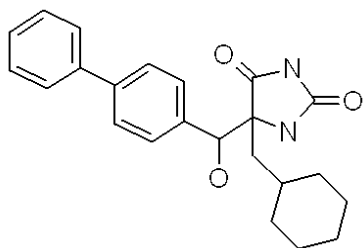
【0694】

5-(シクロヘキシルメチル)-5-(4-(4-phenylphenyl)-4-oxo-1,2,4-triazin-2-yl)-2,4-dioxane-1,3-dione

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-シクロヘキシルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化240】

30



A P C I - M S m/z : 379.3 $[MH^+]$.

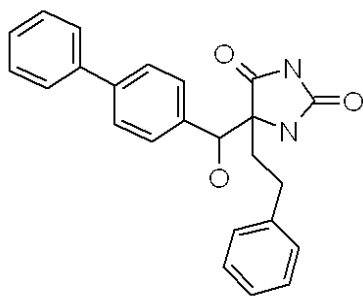
【0695】

40

5-(フェニルエチル)-5-(4-(4-phenylphenyl)-4-oxo-1,2,4-triazin-2-yl)-2,4-dioxane-1,3-dione

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-フェニルエチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化241】



A P C I - M S m/z : 387.3 $[MH^+]$.

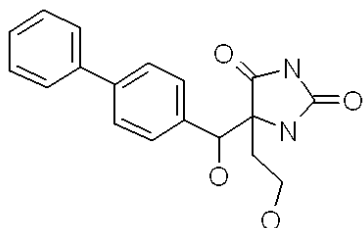
10

【0696】

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化242】



20

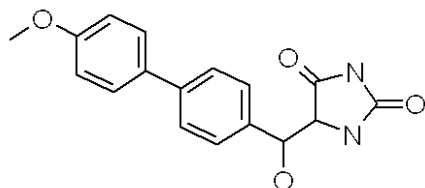
A P C I - M S m/z : 309.2 $[MH^+ - H_2O]$.

【0697】

5-[ヒドロキシ-(4'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒドと イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化243】



30

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.30 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.60 (2H, d, $J=8.77$ Hz); 7.54 (2H, d, $J=8.39$ Hz); 7.33 (2H, d, $J=8.20$ Hz); 7.00 (2H, d, $J=8.77$ Hz); 5.83 (1H, d, $J=3.81$ Hz); 4.94 (1H, t, $J=3.34$); 4.33 (1H, d, $J=2.67$ Hz); 3.77 (3H, s).

40

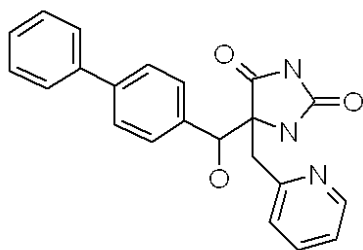
A P C I - M S m/z : 295 $[MH^+ - H_2O]$.

【0698】

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-5-ピリジン-4-イルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

ビフェニル-4-カルボアルデヒドと 5-ピリジン-4-イルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化244】



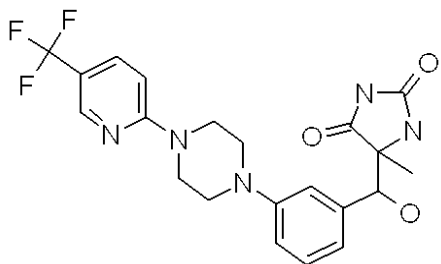
A P C I - M S m/z : 374.2 $[MH^+]$.

【0699】

10

5-(ヒドロキシ-{3-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}メチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン
4-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ベンズアルデヒドと 5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化245】



20

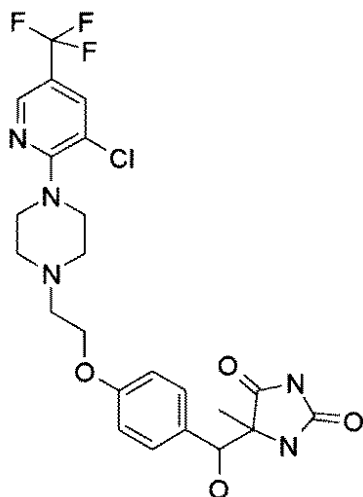
A P C I - M S m/z : 450.2 $[MH^+]$.

【0700】

5-[(4-{2-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-フェニル)-ヒドロキシメチル]]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン
市販の出発物質から製造した。

30

【化246】



40

A P C I - M S m/z : 528.3 $[MH^+]$.

【0701】

実施例 32

化合物を、市販のアリールホウ酸と、5-[ヒドロキシ-(4-ヨードフェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン または下記の5-[ヒドロキシ-(4

50

ーヨードーフェニル)ーメチル]ーイミダゾリジンー2,4ージオンから、スキーム4(上記)の方法D(Suzuki カップリング)に従って合成した。

【0702】

5ー[ヒドロキシー(4ーヨードーフェニル)ーメチル]ー5ーメチルーイミダゾリジンー2,4ージオン

4ーヨードーベンズアルデヒド(9.280 g, 40.0 mmol)と、5ーメチルーヒダントイン(4.564 g, 40.0 mmol)と、45% トリメチルアミン水溶液(6.40 ml, 40.0 mmol)を、エタノール(60 ml)と水(40 ml)中で、窒素雰囲気下で、20時間還流した。白色の沈殿物が形成された。室温まで約15分間冷却した後、沈殿物をろ過によって集め、エタノール(50%, 50 ml)、水(50 ml)、およびジエチルエーテル(50 ml)で連続的に洗浄した。吸引によって乾燥し、表題化合物 5ー[ヒドロキシルー(4ーヨードーフェニル)ーメチル]ーイミダゾリジンー2,4ージオン(7.968 g, 23.0 mol)を、収率57.5%で、白色の固体として、純粋なラセミ体の形態で得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.64 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.43 Hz); 5.98 (1H, d, J = 4.49 Hz); 4.57 (1H, d, J = 4.32 Hz); 1.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 346.9 [MH⁺].

【0703】

5ー[ヒドロキシー(4ーヨードーフェニル)ーメチル]ーイミダゾリジンー2,4ージオン
上記の5ー[ヒドロキシー(4ーヨードーフェニル)ーメチル]ー5ーメチルーイミダゾリジンー2,4ージオンの製造で用いられたプロトコルと同じプロトコルに従って製造した。

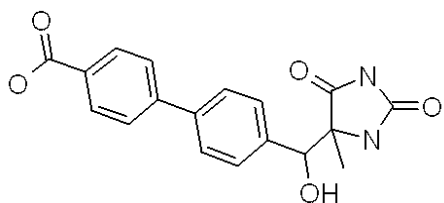
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.14 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.27 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.90 Hz); 4.87 (1H, t, J = 2.70 Hz); 4.34 (1H, d, J = 2.48 Hz).

APCI-MS m/z: 333.1 [MH⁺].

【0704】

4'ー[ヒドロキシー(4ーメチルー2,5ージオキサゾーイミダゾリジンー4ーイル)ーメチル]ービフェニルー4ーカルボン酸

【化247】



アセトン(5.0 ml)と水(5.0 ml)中の、4ーカルボキシーフェニルーホウ酸(214 mg, 1.3 mmol)と、5ー[ヒドロキシー(4ーヨードーフェニル)ーメチル]ーイミダゾリジンー2,4ージオン(347 mg, 1.0 mmol)と、炭酸水素ナトリウム(318 mg, 3.8 mmol)の混合物を、攪拌しながら、真空/窒素交換を3回行うことによって脱酸素した。二酢酸パラジウム(20 mg, y y y mmol)を加え、脱酸素を繰り返す、次に混合物を、窒素雰囲気下、50℃で90分間攪拌した。固体が沈殿した。上清を、水(20 ml)および酢酸エチル(15 ml)とジエチルエーテル(15 ml)の層間に分配した。水相を1 M HCl(aq, 10 ml)で酸性にし、次に酢酸エチル(15 ml)とジエチルエーテル(15 ml)で、二回抽出した。有機相を蒸留し、340 mgの粗生成物を得た。これをジオキササン(6 ml)とトリフルオロ酢酸(100 μl)を含む水(6 ml)中でスラリーにし、ろ過した。分取HPLC(カラム, アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸)にかけ、表題化合物 4'ー[ヒドロキシー(4ーメチルー2,5ージオキサゾーイミダゾリジンー4ーイル)ーメチル]ービフェニルー4ーカルボン酸(114 mg, 0.33 mmol)を、白色固体として、収率33.5%で得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (1H, s); 8.13 (1H, s); 8.00 (2H, d, J = 8.33 Hz); 7.79 (2H, d, J = 8.49 Hz); 7.67 (2H, d, J = 8.39 Hz); 7.

10

20

30

40

50

40 (2H, d, $J = 8.48$ Hz); 5.97 (1H, bs); 4.68 (1H, s); 1.44 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 341 [MH^+].

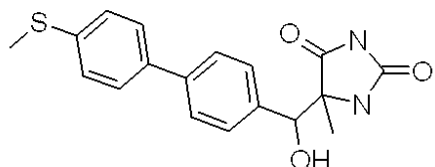
【0705】

下記の化合物を、上記の4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸の製造のために用いられたプロトコルと同様のプロトコルによって製造した。

【0706】

5-[ヒドロキシ-(4'-メチルスルファニル-ビフェニル-4-イル)-メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化248】



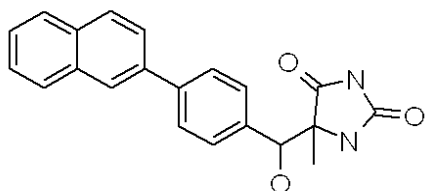
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.62 (2H, d, $J = 8.61$ Hz); 7.57 (2H, d, $J = 8.42$ Hz); 7.35 (2H, d, $J = 5.73$ Hz); 7.32 (2H, d, $J = 6.30$ Hz); 5.91 (1H, d, $J = 4.32$ Hz); 4.65 (1H, d, $J = 4.31$ Hz); 2.50 (3H, s); 1.43 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 343.0 [MH^+].

【0707】

5-[ヒドロキシ-(4-ナフタレン-2-イルフェニル)-メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化249】

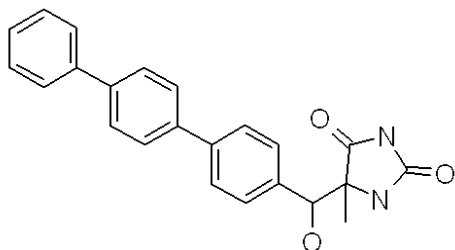


A P C I - M S m/z : 347.1 [MH^+].

【0708】

5-[ヒドロキシ-[1,1';4,1'']テルペニル-4''-イル-メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化250】



A P C I - M S m/z : 373.1 [MH^+].

【0709】

5-[(3'-ベンジルオキシ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

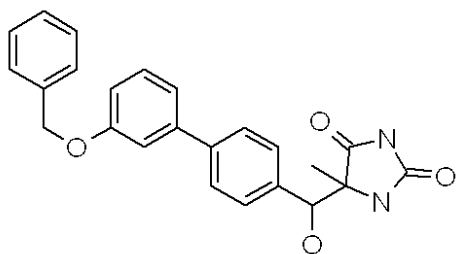
【化251】

10

20

30

40



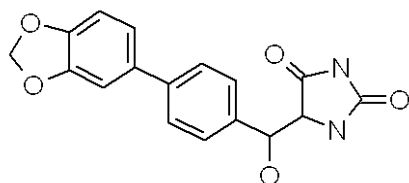
A P C I - M S m/z : 403.1 $[MH^+]$.

【0710】

10

5-[(4-benzylphenoxy)phenyl]-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxamide

【化252】



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.31 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.53 (2H, d, $J=8.39$ Hz); 7.33 (2H, d, $J=8.20$ Hz); 7.24 (1H, s); 7.14 (1H, d, $J=8.11$ Hz); 6.97 (1H, d, $J=8.01$ Hz); 6.03 (2H, d, $J=6.87$ Hz); 5.84 (1H, d, $J=3.62$ Hz); 4.92 (1H, s); 4.35 (1H, s).

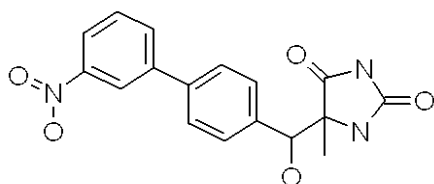
A P C I - M S m/z : 309 $[MH^+ - H_2O]$.

【0711】

5-[hydroxy-(3'-nitrophenyl)-4-yl]-1-methyl-1H-imidazole-2-carboxamide

【化253】

30



^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (1H, s); 8.41 (1H, t, $J=8.41$ Hz); 8.20 (1H, m); 8.15 (1H, m); 8.12 (1H, s); 7.73 (3H, m); 7.41 (2H, d, $J=8.20$); 5.97 (1H, d, $J=4.39$ Hz); 4.68 (1H, d, $J=4.58$ Hz); 1.43 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 342.1 $[MH^+]$.

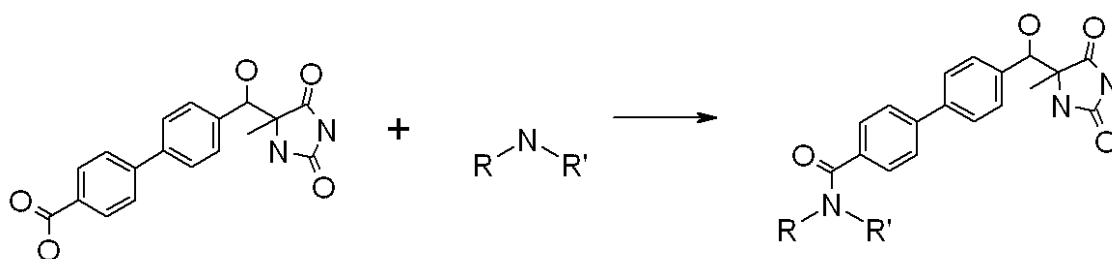
【0712】

実施例 33

40

化合物を、スキーム4(上記)の方法E(アミドカップリング)に従って合成した。該化合物を、下記の一般的な方法によって製造した。カップリングに用いられた全てのアミンは、市販されている。

【化254】



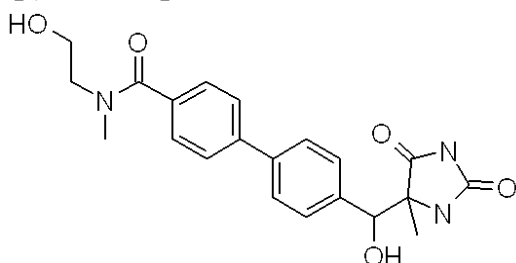
【0713】

1-メチル-2-ピロリジノン(50 μ l)中の 4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸の0.3 M溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.3当量, 1-メチル-2-ピロリジノン中0.5 M, 45 μ l)と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.7当量, 1-メチル-2-ピロリジノン中0.5 M, 51 μ l)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1当量, 1-メチル-2-ピロリジノン中1 M, 20 μ l)と、対応するアミン(2当量, 1-メチル-2-ピロリジノン中0.3 M, 100 μ l)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。精製は、分取HPLC-C₁₈によって行った。

【0714】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)-メチルアミド

【化255】



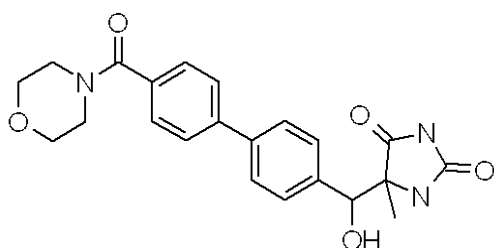
30

APCI-MS m/z : 398.1 [MH^+].

【0715】

5-{ヒドロキシ-[4'-(モルホリン-4-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-メチル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化256】



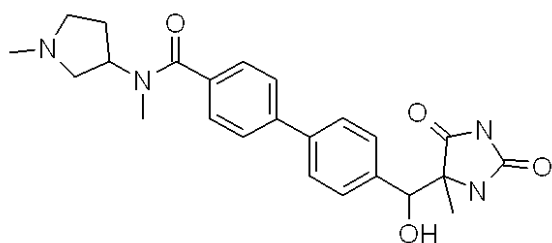
40

APCI-MS m/z : 410.1 [MH^+].

【0716】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 メチル-(1-メチル-ピロリジニン-3-イル)-アミド

【化257】



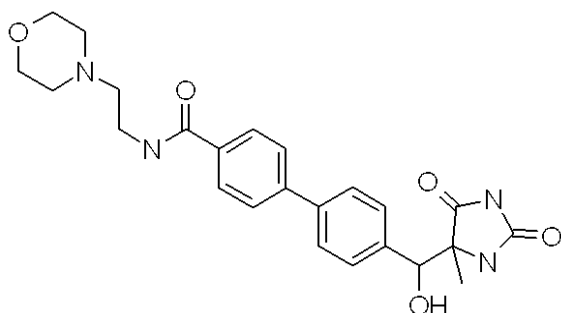
A P C I - M S m/z : 437.1 $[MH^+]$.

【0717】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド

10

【化258】



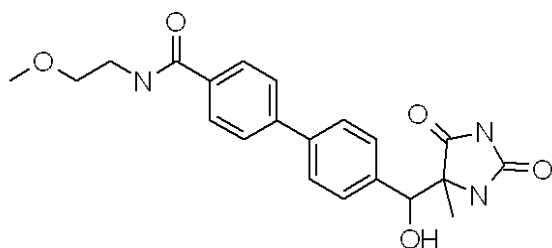
20

A P C I - M S m/z : 453.1 $[MH^+]$.

【0718】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド

【化259】



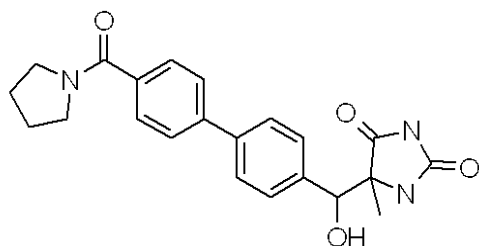
30

A P C I - M S m/z : 398.1 $[MH^+]$.

【0719】

5-{ヒドロキシ-[4'-(ピロリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-メチル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化260】



40

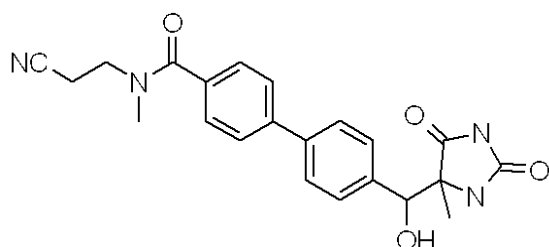
A P C I - M S m/z : 394.1 $[MH^+]$.

【0720】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (2-シアノ-エチル)-メチル-アミド

【化261】

50



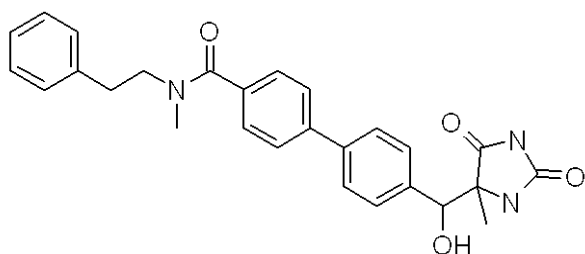
A P C I - M S m/z : 407.1 $[MH^+]$.

【0721】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 メチル-フェネチル-アミド

10

【化262】



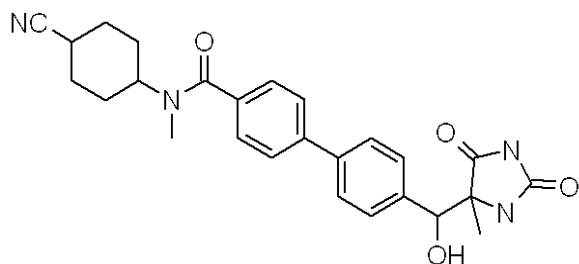
20

A P C I - M S m/z : 458.1 $[MH^+]$.

【0722】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (4-シアノーシクロヘキシル)-メチル-アミド

【化263】



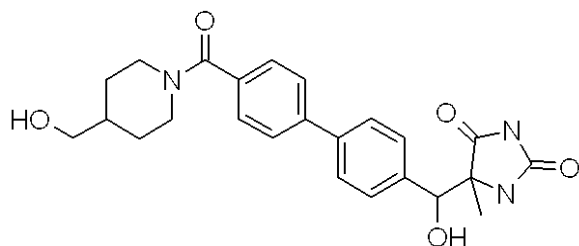
30

A P C I - M S m/z : 461.1 $[MH^+]$.

【0723】

5-{ヒドロキシ-[4'-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イル]-メチル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化264】



40

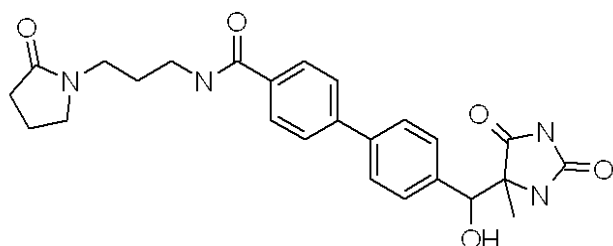
A P C I - M S m/z : 438.1 $[MH^+]$.

【0724】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 [3-(2-オキサゾピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミド

50

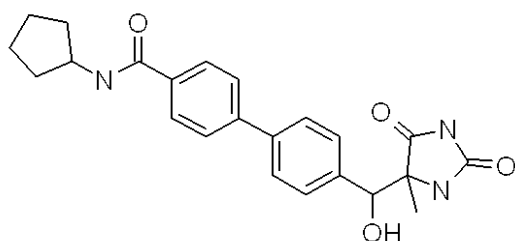
【化 2 6 5】

A P C I - M S m/z : 465.1 $[MH^+]$.

【0725】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 シクロペンチルアミド

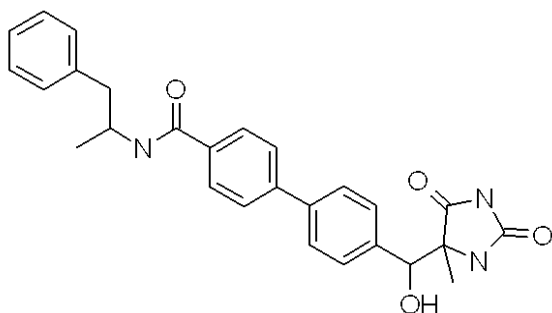
【化 2 6 6】

A P C I - M S m/z : 408.1 $[MH^+]$.

【0726】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (1-フェニル-エチル)-アミド

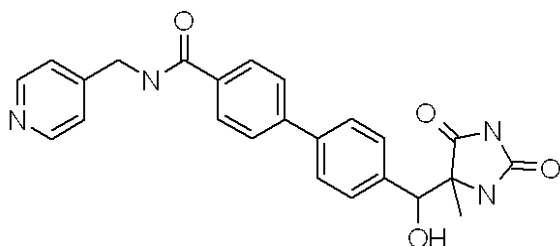
【化 2 6 7】

A P C I - M S m/z : 444.1 $[MH^+]$.

【0727】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル)-アミド

【化 2 6 8】

A P C I - M S m/z : 431.1 $[MH^+]$.

【0728】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 ベンジルアミド

10

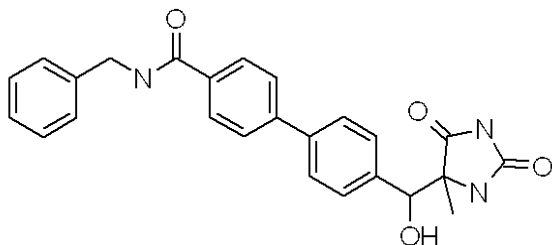
20

30

40

50

【化 2 6 9】

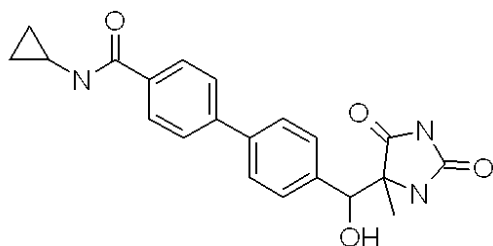


A P C I - M S m/z : 430.1 $[MH^+]$.

【0729】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化 2 7 0】

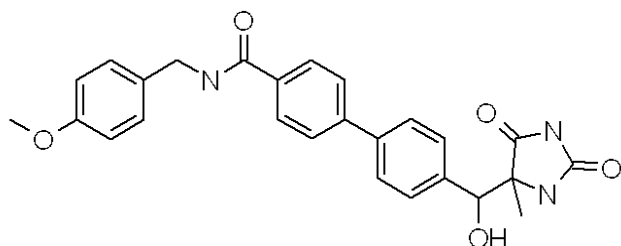


A P C I - M S m/z : 380.1 $[MH^+]$.

【0730】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 4-メトキシ-ベンジルアミド

【化 2 7 1】

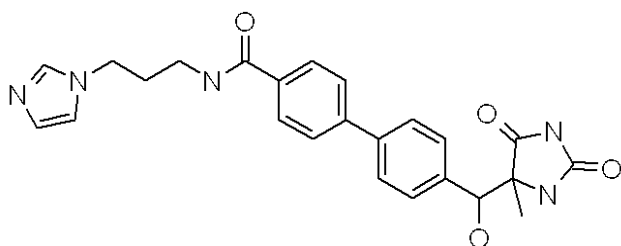


A P C I - M S m/z : 460.1 $[MH^+]$.

【0731】

4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド

【化 2 7 2】



A P C I - M S m/z : 448.1 $[MH^+]$.

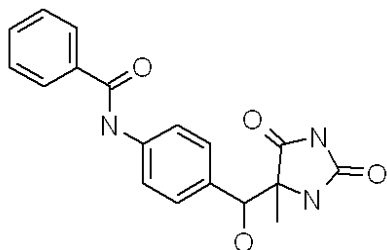
【0732】

N-{4-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-メチル]-フェニル}-ベンズアミド

5-[ヒドロキシ-(4-ニトロ-フェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンを、実施例 24 で記載されたプロトコルによって、方法 C に従って合成した (50

A P C I - M S m/z : 268.8 $[MH^+]$ 。対応するアミン 5-[(4-アミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを、エタノール中でPd(0)触媒で水素化することによって得た(A P C I - M S m/z : 218.0 $[MH^+]$ ($-H_2O$))。5-[(4-アミノフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを、上記プロトコル(方法E)に従って、最後に安息香酸とカップリングし、表題化合物を得た。

【化273】



10

A P C I - M S m/z : 240.0 $[MH^+]$.

【0733】

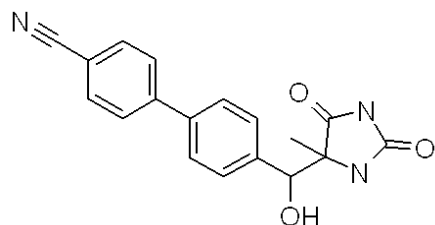
実施例 34

下記の4'-(ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル)ビフェニル-4-カルボニトリルの分割で記載された方法によって、エナンチオマーを単離した。

20

4'-(ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル)ビフェニル-4-カルボニトリル

【化274】



30

クロマトグラフィー分割:

0.10 g のジアステレオマー的に純粋な4'-(ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル)ビフェニル-4-カルボニトリルを、76 mlの無水エタノール/イソヘキサン(75:25)に溶解し、0.45 μm のナイロンフィルターを通してろ過した。5.0 mlを、UV検出器(254 nm)とフラクション・コレクターに連結したキラルカラム (Chiralpak AD-H (2 cm ID x 25 cm L))に繰り返し注入した。分割は、無水エタノール/イソヘキサン(75:25)で、流速8.0 ml/分で行い、純粋なエナンチオマーは、それぞれ約15分および21分後に溶出した。同じエナンチオマーを含むフラクションを集め、濃縮し、光学純度をキラルクロマトグラフィーによって評価した(下記参照)。

40

【0734】

エナンチオマー A (“速く”溶出したフラクション)

収量: 0.047 g, 白色固体;

キラルクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L); 流速0.43 ml/分; 無水エタノール/イソヘキサン(75:25))

保持時間: 11.4分;

光学純度: 99.9% e.e (エナンチオマー Bが存在しない).

^1H -NMR (CD_3OD) δ 1.60 (s, 3H), 4.84 (m, 水のシングレットにより不明確, 1H), 7.50 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.62 (d, 2H; $J=8$ Hz), 7.79 (m, 4H) ppm.

50

【0735】

エナンチオマー B (“遅く”溶出したフラクション)

収量：0.040 g, 白色固体；

キラルクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L)；流速0.43 ml /分；無水エタノール／イソヘキサン(75：25))

保持時間：18.0分；

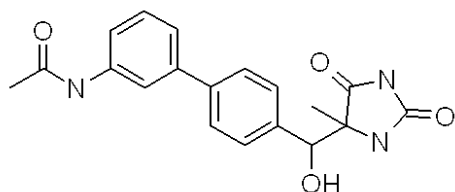
光学純度：99.0% e.e (0.50%のエナンチオマー Aが存在する)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 4.84 (m, 水のシングレットにより不明確, 1H), 7.50 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.62 (d, 2H; J= 8 Hz), 7.79 (m, 4H) ppm.

【0736】

N(4'-(ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル)ビフェニル-3-イル)アセトアミド

【化275】



クロマトグラフィー分割：

0.040 g のジアステレオマー的に純粋な N(4'-(ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)-メチル)ビフェニル-3-イル)アセトアミドを、224 ml の無水エタノール／イソヘキサン(71：29)に溶解し、上記のように、無水エタノール／イソヘキサン(50：50)を溶出液として、流速6.0 ml /分で分割した。

【0737】

エナンチオマー A (“速く”溶出したフラクション)

収量：0.019 g, 白色固体；

キラルクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L)；流速0.43 ml /分；無水エタノール／イソヘキサン(50：50))

保持時間：10.4分；

光学純度：99.9% e.e (エナンチオマー Bは存在しない)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.82 (m, 水のシングレットにより不明確, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.44 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 2H; J= 8 Hz), 7.82 (m, 1H) ppm.

【0738】

エナンチオマー B (“遅く”溶出したフラクション)

収量：0.018 g, 白色固体；

キラルクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L)；流速0.43 ml /分；無水エタノール／イソヘキサン(50：50))

保持時間：14.8分；

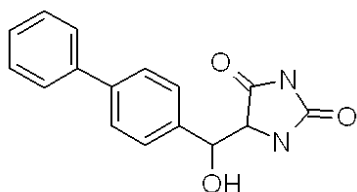
光学純度：99.6% e.e (0.20%のエナンチオマー Aが存在する)。

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.82 (m, 水のシングレットにより不明確, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, J= 8 Hz), 7.44 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 2H; J= 8 Hz), 7.82 (m, 1H) ppm.

【0739】

5-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化276】



クロマトグラフィー分割：

分割は、Gilson HPLC system (カラム：CHIRALPAK AD, 2.0x25 cm.; 溶媒：イソヘキサン／E t O H = 2 5 / 7 5 ; 流速 = 6 . 0 m l / 分 ; U V = 2 5 4 n m ; 注入体積 = 3 . 0 m l) で行った。2 4 m g のラセミ体を、2 4 m l のイソヘキサン／E t O H = 2 5 / 7 5 に溶解
 させた。R t = 1 7 . 7 2 分 および 2 0 . 4 7 分を有する2つのエナンチオマーを集め、
 溶媒を蒸留によって除去した。エナンチオマーの純度は、下記の Gilson HPLC system (c
 olumn: CHIRALPAK AD, 0.46x25 cm; 溶媒：イソヘキサン／E t O H = 2 5 / 7 5 ; 流速
 = 0 . 5 m l / 分 ; U V = 2 5 4 n m) を用いて分析した。

10

速く溶出したエナンチオマー：9 m g ; R t = 1 0 . 1 2 分 ; e e = 9 9 . 9 % .

遅く溶出したエナンチオマー：7 m g ; R t = 1 1 . 7 8 分 ; e e = 9 9 . 2 % .

【0 7 4 0】

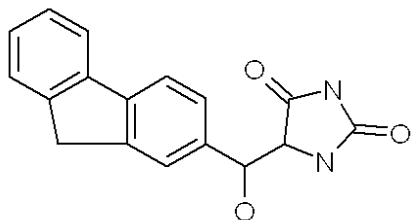
実施例 3 5

下記の化合物は、実施例 2 4 に記載された方法に類似の方法によって製造された。

5 - [(9 H - フルオレン - 2 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - イミダゾリジン - 2 , 4 -
 ジオン

20

【化 2 7 7】



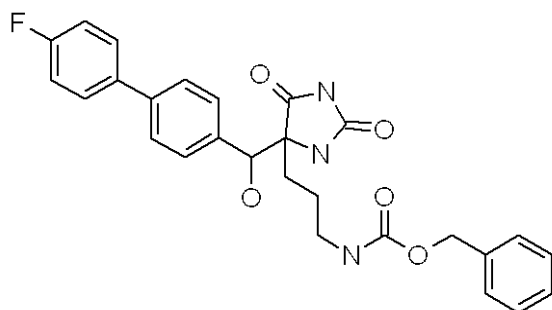
A P C I - M S m / z : 2 7 7 [M H ⁺ - H ₂ O] .

30

【0 7 4 1】

(3 - { 4 - [(4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 2 , 5 - ジ
 オキソ - イミダゾリジン - 4 - イル } - プロピル) - カルバミン酸 ベンジルエステル

【化 2 7 8】



40

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 10.20 (1H, s); 8.53 (1H, d, J=4.0
 1Hz); 8.01 (1H, s); 7.69 (2H, m); 7.56 (2H, d, J=8.39Hz), 7.30 (9H, m), 5.90 (1
 H, d, J=4.20Hz), 4.99 (2H, s) 4.64 (1H, d, J=4.20Hz); 2.98(2H, m), 1.97 (1H, m
), 1.72 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.22 (1H, m).

A P C I - M S m / z : 4 9 2 . 2 [M H ⁺] .

【0 7 4 2】

5 - (3 - アミノ - プロピル) - 5 - [(4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イル) - ヒドロキ

50

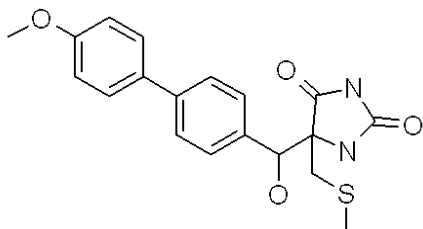
上記の(3-{4-[(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-プロピル)-カルバミン酸 ベンジルエステルから、当業者に既知の標準的な方法によって製造した。

NCNCCC1C(=O)N2C(=O)N(C2)C(=O)C1C(=O)c3ccc(cc3)-c4ccc(F)cc4

【 0 7 4 3 】

4'-メトキシビフェニル-4-カルボアルデヒド(表3, 方法B)、および5-メチルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(表2, 方法A)から、実施例24の方法Cに従って製造した。

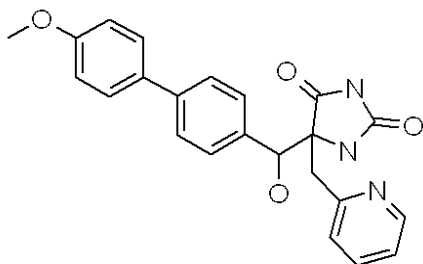
【化 2 8 0】



【 0 7 4 4 】

4'-メトキシ-ビフェニル-4-カルボアルデヒド(表3, 方法B)、および市販の5-ピリジン-2-イルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンから、実施例24の方法Cに従って製造した。

【化 2 8 1】

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.00 (1H, s); 8.53 (1H, d, J=4.0 Hz); 8.13 (1H, s); 7.91 (1H, s); 7.58 (2H, m); 7.53 (2H, m); 7.38 (4H, m), 7.50

00 (2H, m), 6.11 (1H, s) 4.81 (1H, s); 3.48(2H, m).

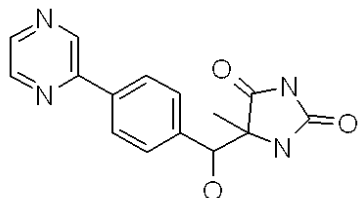
A P C I - M S m/z : 404.3 $[MH^+]$.

【0745】

5-[ヒドロキシ-(4-ピラジン-2-イル-フェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

市販の4-ピラジン-2-イル-ベンズアルデヒド、および5-メチル-ヒダントインから、実施例24の方法Cに従って製造した。

【化282】



10

A P C I - M S m/z : 299 $[MH^+]$.

【0746】

5-{3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1-ヒドロキシ-プロピル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-プロパン-1-オール

3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパノール(768.5 mg, 5.05 mmol)と、2,5-ジクロロ-ピリジン(934.8 mg, 6.32 mmol)と、N-メチル-ピロリジン(10 ml)中に混合した炭酸セシウム(2.48 g, 7.60 mmol)を攪拌し、20時間加熱(100℃)した。フラスコを冷却し、内容物を酢酸エチル(100 ml)とジ-tert-ブチルエーテル(100 ml)および水(300 ml)の層間に分配した。有機相を水(3×30 ml)で洗浄した。

20

蒸留し、粗表題化合物(1.502 g, 5.70 mmol)を、黄色の油状物として、収率113%で得た。TLC分析により純粋であった。

A P C I - M S m/z : 264 $[MH^+]$.

【0747】

3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-プロピオンアルデヒド

3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-プロパン-1-オール

(267 mg, 1.0 mmol)と、クロロ蟻酸ピリジニウム(302 mg, 1.4 mmol)を、ジクロロメタン(20 ml, モレキュラーシーブで乾燥)中で、2時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, ジクロロメタン/メタノール:濃度勾配100/5から)にかけ、表題化合物(169 mg, 0.65 mmol)を、油状物として、収率65%で得た。

30

A P C I - M S m/z : 262 $[MH^+]$.

【0748】

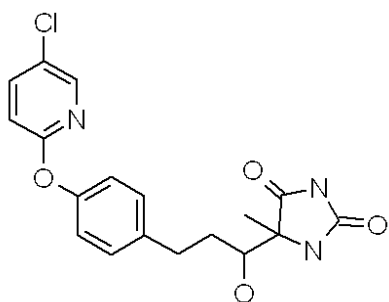
5-{3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1-ヒドロキシ-プロピル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

3-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-プロピオンアルデヒド

と、市販の5-メチル-ヒダントインを、実施例24の方法Cに従って、表題化合物の合成に利用した。

40

【化283】



A P C I - M S m/z : 376.0 $[MH^+]$.

10

【0749】

5-[[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(620.9 mg, 5.08 mmol)と、炭酸セシウム(2.6 g, 7.98 mmol)と、N-メチル-ピロリドン(10 ml)に混合した2,5-ジクロロピリジン(947 mg, 6.40 mmol)を、16時間攪拌し、加熱(75℃)した。LCMS分析は、少量の生成物の生成を示した。さらに、昇温(150℃)でさらに6時間反応させ、生成物の生成を増加させた。フラスコを冷却し、内容物を酢酸エチル(100 ml)およびエーテル(100 ml)と、水(200 ml)の層間に分配した。有機相を水(3×30 ml)で洗浄した。蒸留し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , ジクロロメタン/メタノール:濃度勾配100/4から)にかけ、4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド(181 mg, 0.77 mmol)を、収率15.2%で得た。

20

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.98 (1H, s); 8.27 (1H, d); 8.04 (1H, dd); 7.97 (2H, d); 7.35 (2H, d); 7.23 (1H, d).

A P C I - M S m/z : 234 $[MH^+]$.

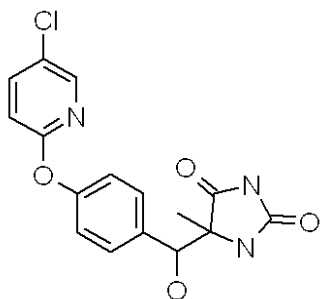
【0750】

5-[[4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-ヒドロキシ-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒドと、市販の5-メチル-ヒダントインを、実施例24の方法Cに従って、表題化合物の合成に利用した。

30

【化284】



40

A P C I - M S m/z : 348 $[MH^+]$.

【0751】

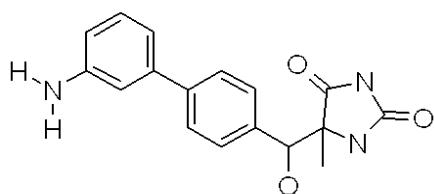
実施例 36

5-[(3'-アミノ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例31で記載された5-[ヒドロキシ-(3'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンを、当業者に周知の標準的な合成方法(エタノール中のPd(0)接触還元)によって製造した。

【化285】

50



A P C I - M S m/z : 312.1 [MH⁺].

【0752】

実施例 37

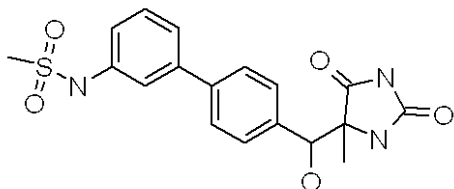
下記の N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-メタンスルホンアミドの合成で用いられたプロトコルに従って、下記の化合物を製造した。

【0753】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-メタンスルホンアミド

塩化メタンスルホン(10 μ l, 0.165 mmol)を、ピリジン(1 ml)中の 5-[(3'-アミノ-ビフェニル-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5-メチル-イミダゾリン-2,4-ジオン(41 mg, 0.132 mmol)の溶液に滴下した。得られた混合物を、環境温度で 6 時間攪拌した。水(15 ml)を加え、水性の混合物を EtOAc (3 $\times$ 10 ml)で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。Chromasil C18 column で、アセトニトリル/水(0.1% トリフルオロ酢酸)で、分取 HPLC にか、40 mg(収率 80%)の表題化合物 N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-メタンスルホンアミドを得た。

【化286】



30

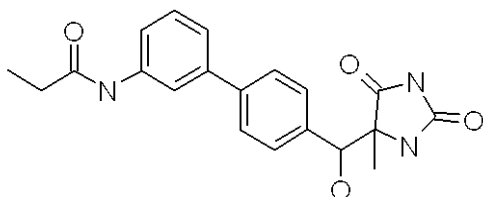
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (1H, s); 9.79 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.57 (2H, d, J=8.39Hz); 7.40 (5H, m); 7.19 (1H, m); 7.25 (2H, d, J=8.39Hz); 7.20 (1H, m); 5.92 (1H, m); 4.65 (1H, s); 3.01 (3H, s); 1.42 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 390.1 [MH⁺].

【0754】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-プロピオネート

【化287】



40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (1H, s); 9.90 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.90 (1H, s); 7.51 (3H, m); 7.32 (4H, m); 5.92 (1H, d, J=4.39Hz); 4.65 (1H, d, J=4.39Hz); 2.32 (1H, q, J=7.44Hz); 1.42 (3H, s); 1.08 (3H, t, J=7.53Hz).

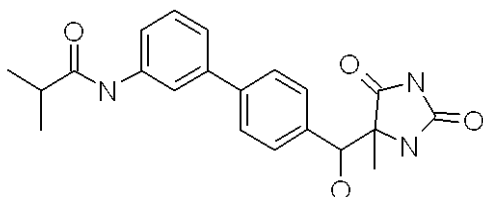
50

A P C I - M S m/z : 368.1 $[MH^+]$.

【0755】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-イソブチルアミド

【化288】



10

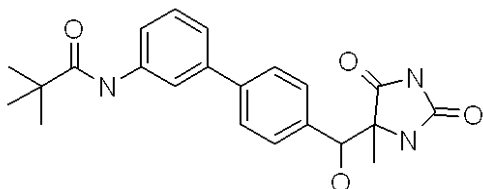
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.15 (1H, s); 9.87 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.92 (1H, s); 7.52 (3H, m); 7.33 (4H, m); 5.92 (1H, d, $J=4.39$ Hz); 4.65 (1H, d, $J=4.39$ Hz); 2.59 (1H, m); 1.42 (3H, s); 1.10 (6H, d, $J=6.87$ Hz).

A P C I - M S m/z : 382.1 $[MH^+]$.

【0756】

N-{4'-[ヒドロキシ-(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリン-4-イル)-メチル]-ビフェニル-3-イル}-2,2-ジメチルプロピオンアミド

【化289】



20

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.15 (1H, s); 9.23 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.58 (3H, m); 7.33 (4H, m); 5.91 (1H, d, $J=4.39$ Hz); 4.65 (1H, d, $J=4.39$ Hz); 1.42 (3H, s); 1.22 (9H, s).

A P C I - M S m/z : 396.2 $[MH^+]$.

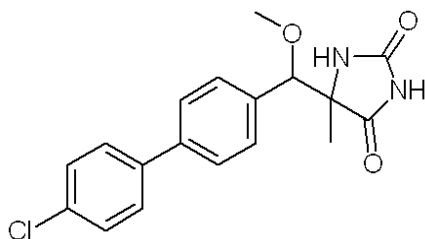
【0757】

30

実施例 38

5-[(4'-クロロビフェニル-4-イル)メトキシメチル]-5-メチルイミダゾリン-2,4-ジオン

【化290】



40

【0758】

4-クロロ-4'-(2-ニトロプロペニル)ビフェニル

4-(4-クロロフェニル)ベンズアルデヒド(0.66 g, 3.0 mmol)と、ニトロエタン(2 ml)と、炭酸アンモニウム(3.5 g)と、氷酢酸(17 ml)を、窒素下、82℃で20時間攪拌した。揮発性物質を蒸留し、黄色の残さをエーテルに溶解し、水で1回洗浄した。水相を分離し、エーテルで1回洗浄した。合わせた有機相を水と塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、シリカ(3 g)上でロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮した。乾燥した残さをシリカ・カラムにアプライした。酢酸エチル/ n -ヘプタン(1:20から1:8)で溶出し、0.50 g(収率: 61%)の表題化合物を、黄色の

50

結晶として得た。

融点：113.8－114.3℃(修正せず)；

FT-IR(ATR) ν 1647(w), 1504(str), 1484(str), 1320(v str), 812(str) cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (d, 3H, $J=1$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J=9$ Hz), 8.12 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 127.2, 128.2, 129.1, 130.5, 131.5, 132.9, 134.1, 138.1, 141.3, 147.6 ppm.

【0759】

4-クロロ-4'-(1-メトキシ-2-ニトロプロピル)ビフェニル

4-クロロ-4'-(2-ニトロプロペニル)ビフェニル(0.39 g, 1.3 mmol)と、ナトリウム メトキシド(4.0 mmol; 0.091 g のナトリウムと乾燥メタノールから新しく製造した)と、無水1,2-ジメトキシエタン(3.0 ml)の混合物を、窒素下、22℃で3時間攪拌し、メタノール中10%酢酸(4 ml)で酸性にし、ロータリーエバポレーターにかけることによって乾固するまで濃縮し、次に酢酸エチルと水に溶解した。水相を分離し、酢酸エチルで1回洗浄した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、シリカ(3 g)と共にロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮した。乾燥した残さをシリカ・カラムにアプライした。ジクロロメタン/ n -ヘプタン(1:3から1:1)で溶出し、0.40 g (収率95%)の表題化合物を、白色固体として得た。

FT-IR(ATR) ν 1552 (v str), 1485 (str), 1092 (str), 814 (str) cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, 1.3 H, $J=7$ Hz) 1.56 (d, 1.7 H, $J=7$ Hz), 3.22 (s, 1.2 H), 3.32 (s, 1.8 H), 4.56 (d, 1.2 H, $J=10$ Hz), 4.63 (m_c , 1.8 H), 4.76 (m_c , 1.2 H), 4.88 (d, 1.8 H, $J=5$ Hz), 7.38-7.62 ($m's$, 8 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.0, 16.3, 57.0, 57.7, 83.5, 84.8, 86.9, 87.5, 127.3, 127.5, 128.3, 129.0, 129.1, 132.7, 133.7, 133.9, 135.1, 135.9, 138.7, 138.8, 140.4, 140.9 ppm (ジアステレオマーのシグナル).

【0760】

1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-1-メトキシプロパン-2-オン

4-クロロ-4'-(1-メトキシ-2-ニトロプロピル)ビフェニル(0.123 g, 0.40 mmol)と、乾燥ジクロロメタン(2.8 ml)と、細かく挽いた 3 Å モレキュラーシーブ(0.040 g)の混合物を、アルゴン下、氷浴上で冷却した。過ルテニウム酸 テトラプロピルアンモニウム(0.170 g, 0.48 mmol)を、冷却物に少しずつ加え、混合物を攪拌した。添加が完了した時、氷浴を除き、混合物を22℃で4.0時間攪拌した。ジエチルエーテル(30 ml)を加え、得られた暗色の懸濁液をセライトでろ過した。透明なる液をシリカ(4 g)と共にロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮した。乾燥した残さをシリカ・カラムにアプライした。ジクロロメタン/ n -ヘプタン(1:2から2:1)で溶出し、0.052 g (収率47%)の表題化合物を、白色の固体として得た。

FT-IR(ATR) ν 1716 (v str), 1485 (str), 1093 cm^{-1} (v str);
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H), 4.69 (s, 1 H), 7.40 (d, 2 H, $J=9$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J=8$ Hz), 7.51 (d, 2 H, $J=9$ Hz), 7.56 (d, 2 H, $J=8$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 57.3, 89.1, 127.2, 127.4, 128.2, 128.8, 133.5, 135.1, 138.8, 140.1, 206.4 ppm

【0761】

5-[(4'-クロロビフェニル-4-イル)メトキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-1-メトキシプロパン-2-オン(0.051 g, 0.19 mmol)と、炭酸アンモニウム(0.089 g, 0.93 mmol)と、シアン化カリウム(0.025 g, 0.37 mmol; 注意!)と、水中50%エタノール(1.4 ml)を、密閉し

10

20

30

40

50

たバイアル(4.5 ml)中で、87℃(油浴温度)で19時間攪拌した。溶媒を蒸留し、約20 mlになるまで水を加え、氷酢酸でpH 3に調整し、粗生成物を酢酸エチル(50 ml)に溶解した。有機相を塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターにかけることによって濃縮し、0.065 g(収率100%)の表題化合物を、白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (s, 2 H), 1.43 (s, 1 H), 3.07 (s, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 4.33 (s, 0.7 H), 4.34 (s, 0.3 H), 7.30-7.75 (m's, 8.7 H), 8.24 (br s, 0.3 H), 10.26 (br s, 0.3 H), 10.56 (br s, 0.7 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 20.2, 21.1, 56.6, 57.0, 65.5, 66.2, 84.2, 84.9, 125.8, 126.1, 128.20, 128.22, 128.74, 128.76, 128.79, 128.9, 132.2, 135.3, 135.4, 138.2, 138.3, 138.3, 138.4, 156.1, 156.9, 175.9, 177.1 ppm (ジアステレオマーのシグナル).

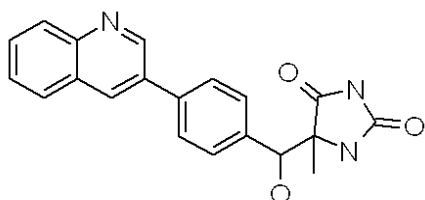
【0762】

実施例 39

5-[ヒドロキシ-(4-キノリン-3-イル-フェニル)-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

この化合物を、J. Org. Chem. 2001, 66, 1500-1502 に従って、市販の3-ブロモ-キノリン、および上記の5-[ヒドロキシ-(4-ヨード-フェニル)-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオンから合成した。

【化291】



APCI-MS m/z : 348.2 [MH^+].

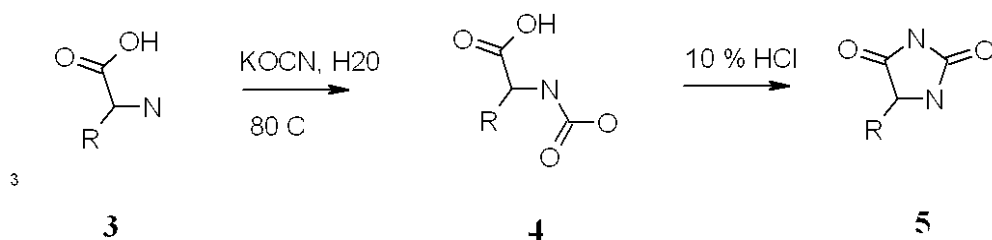
【0763】

実施例 40から61：出発物質の製造

下記のスキーム4に従って、ヒダントイン5を、一般的なアミノ酸3から2段階で、中間体の単離を伴って製造した。

【化292】

スキーム 4



【0764】

表1は、合成された出発物質5の幾つかをリストに挙げている。一般的な方法は、下記の通りであった。水(75 ml)中のアミノ酸3(25 mmol)とシアン化カリウム(5.1 g, 63 mmol)を、80℃で約1時間加熱した。透明な溶液を0℃に冷却し、濃塩酸(aq)でpH 約1まで酸性にした。得られた白色の沈殿物4を、0.5-1時間還流し、次に氷上で冷却した。幾つかの例において、1時間の加熱後では完全な変換に到らなかった。これらの場合において、粗混合物は、同じプロトコルで再度処理した。白色の固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、H-NMRとLCMSによって分析した。

【0765】

【表 4 4】

表 1 : 出発物質

スキーム 4 における化合物 5	収量 (%)	APCI-MS m/z : [MH ⁺]
5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	87	224.9
[3-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル)-プロピル]-カルバミン酸ベンジルエステル	50	292.0
5-イソブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	85	157.0
5-メチルスルファニルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	45	161.0
5-sec-ブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン	52	157.0
5-(2-ヒドロキシーエチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン	36	

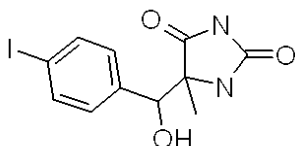
10

【0766】

実施例 40

5-[ヒドロキシ-(4-ヨードフェニル)-メチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化 2 9 3】



20

4-ヨードベンズアルデヒド(9.280 g, 40.0 mmol)と、5-メチルヒダントイン(4.564 g, 40.0 mmol)と、45%トリメチルアミン水溶液(6.40 ml, 40.0 mmol)を、エタノール(60 ml)と水(40 ml)中で、窒素雰囲気下、20時間還流した。白色の沈殿物を形成した。約15分間室温に冷却した後、沈殿物をろ過によって集め、エタノール(50%, 50 ml)と、水(50 ml)と、ジエチルエーテル(50 ml)で、連続的に洗浄した。吸引によって乾燥し、表題化合物(7.968 g, 23.0 mol)を、収率 57.5%で、白色の固体として、純粋なジアステレオマーの形態で得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz); 5.98 (1H, d, J = 4.5 Hz); 4.57 (1H, d, J = 4.3 Hz); 1.40 (3H, s).

APCI-MS m/z : 346.9 [MH⁺].

【0767】

クロマトグラフィー分割:

0.158 gのジアステレオマーとして純粋な5-(ヒドロキシ-(4-ヨードフェニル)-メチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの一部を、205 mlの無水エタノール/イソヘキサン(50:50)に溶解し、0.45 μmのナイロンフィルターでろ過した。体積5.0 mlを、UV検出器(254 nm)とフラクション・コレクターにつないだキラルカラム(Chiralpak AD-H (2 cm ID x 25 cm L))に繰り返して注入した。分割は、無水エタノール/イソヘキサン(50:50)を溶出液として、流速6.0 ml/分で行い、純粋なエナンチオマーを溶出した。同じエナンチオマーを含むフラクションを集め、濃縮し、光学純度をキラルクロマトグラフィーによって評価した(以下参照)。

40

【0768】

エナンチオマー A (“速く”溶出したフラクション)

収率: 0.068 g, 白色の薄片;

キラルクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L); 流速 0.43 ml/分; 無水エタノール/イソヘキサン(50:50))

保持時間: 10.5分;

50

光学純度：99.9% e.e (エナンチオマー Bは存在しない).

【0769】

エナンチオマー B (“遅く”溶出したフラクション)

収率：0.071 g, 白色の薄片;

キラルクロマトグラフィー (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L); 流速 0.43 mL / 分; 無水エタノール / イソヘキサン (50 : 50))

保持時間：12.2分;

光学純度：99.6% e.e (0.24%のエナンチオマー Aが存在する)

【0770】

純粋なエナンチオマーのNMRスペクトルは、純粋なジアステレオアイソマーのNMRスペクトルに一致した。 10

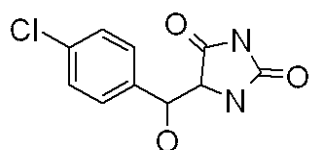
下記の実施例は、実施例40における手順に従って製造された。別記しない限り、最終化合物は、4つの立体異性体の混合物が存在する。カラムクロマトグラフィーを、最終精製またはジアステレオアイソマーの分割に用いた。

【0771】

実施例 41

5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化294】



20

ジアステレオアイソマー A

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.32 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz); 5.94 (1H, d, J = 3.9 Hz); 4.92 (1H, t, J = 3.2 Hz); 4.35 (1H, dd, J = 3.1, 1.0 Hz).

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 173.00; 157.36; 138.41; 131.98; 128.86; 127.52; 71.65; 63.88.

APCI-MS m/z : 241 [MH⁺].

30

【0772】

ジアステレオアイソマー B

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.53 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.42-7.37 (4H, m); 5.83 (1H, d, J = 5.6 Hz); 4.91 (1H, dd, J = 5.6, 2.6 Hz); 4.23 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz).

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 173.97; 158.04; 140.62; 131.67; 128.15; 127.89; 70.08; 63.93.

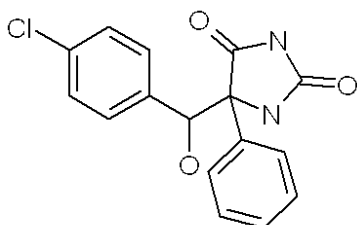
APCI-MS m/z : 241 [MH⁺].

【0773】

実施例 42

5-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化295】



40

50

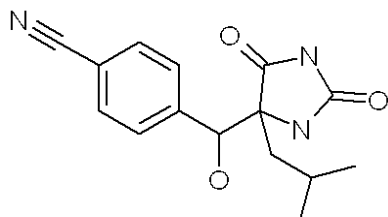
A P C I - M S m/z : 317.1 [MH⁺].

【0774】

実施例 43

5-[(4-シアノフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-イソブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化296】



10

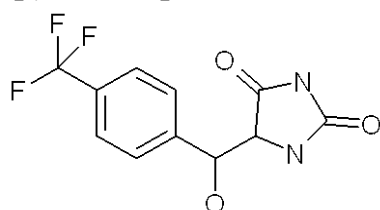
A P C I - M S m/z : 288.1 [MH⁺].

【0775】

実施例 44

5-[(4-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化297】



20

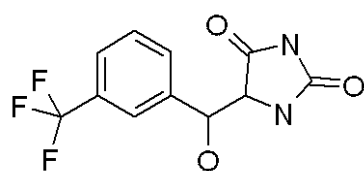
A P C I - M S m/z : 275.1 [MH⁺].

【0776】

実施例 45

5-[(3-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化298】



30

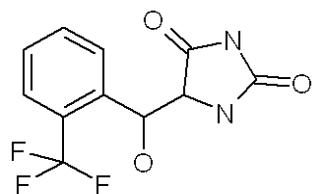
A P C I - M S m/z : 275.2 [MH⁺].

【0777】

実施例 46

5-[(2-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化299】



40

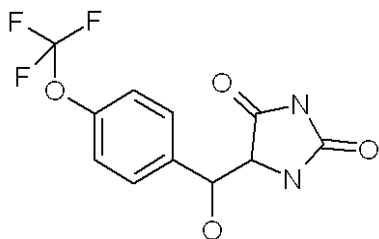
A P C I - M S m/z : 275.1 [MH⁺].

【0778】

50

実施例 475-[(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化300】



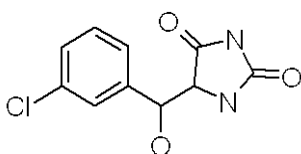
10

APCI-MS m/z : 291.3 [MH⁺].

【0779】

実施例 485-[(3-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化301】



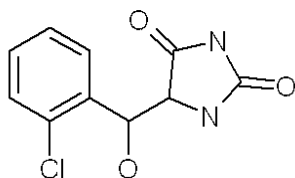
20

APCI-MS m/z : 241.0 [MH⁺].

【0780】

実施例 495-[(2-クロロフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化302】



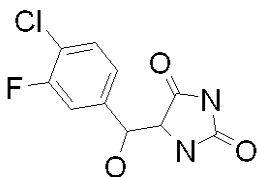
30

APCI-MS m/z : 241.0 [MH⁺].

【0781】

実施例 505-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化303】



40

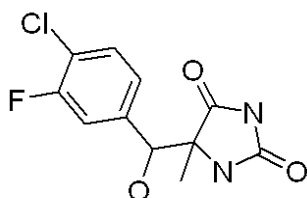
APCI-MS m/z : 259.0 [MH⁺].

【0782】

実施例 515-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化304】

50



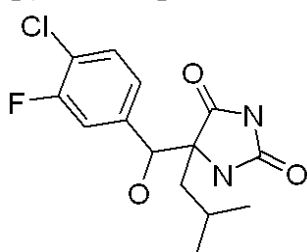
A P C I - M S m/z : 272.9 [MH⁺].

【0783】

実施例 52

5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-イソブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン 10

【化305】



20

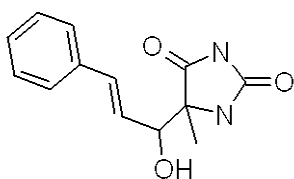
A P C I - M S m/z : 315.9 [MH⁺].

【0784】

実施例 53

5-(1-ヒドロキシ-3-フェニル-アリル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化306】



30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (1H, s); 7.88 (1H, s); 7.38-7.22 (5H, m); 6.54 (1H, d, J = 16.1 Hz); 6.22 (1H, dd, J = 7.3, 7.6 Hz); 5.56 (1H, d, J = 4.5 Hz); 4.09 (1H, d, J = 3.6, 4.5 Hz); 1.27 (3H, s).

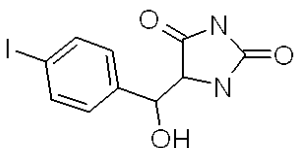
A P C I - M S m/z : 247.1 [MH⁺].

【0785】

実施例 54

5-[ヒドロキシ-(4-ヨードフェニル)-メチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【化307】



40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.3 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.9 Hz); 4.87 (1H, t, J = 2.7 Hz); 4.34 (1H, d, J = 2.5 Hz).

A P C I - M S m/z : 333.1 [MH⁺].

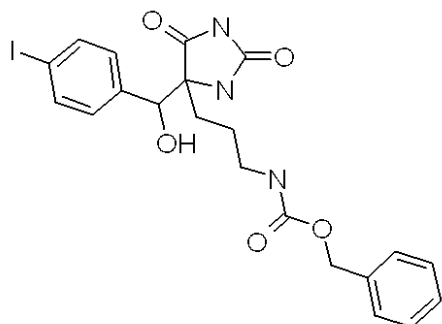
【0786】

50

実施例 55

(3-{4-[ヒドロキシ-(4-ヨードフェニル)-メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}-プロピル)-カルバミン酸 ベンジルエステル

【化308】



10

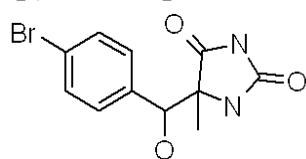
A P C I - M S m/z : 524.1 $[MH^+]$.

【0787】

実施例 56

5-[(4-ブロモフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化309】



20

4-ブロモベンズアルデヒドと 5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって生成した。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz); 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz); 5.99 (1H, d, $J=4.4$ Hz); 4.59 (1H, d, 3.81 Hz); 1.39 (3H, s).

A P C I - M S m/z : 298.9 $[MH^+]$.

30

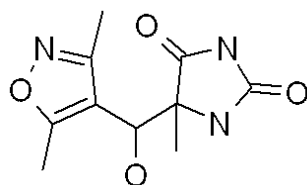
【0788】

実施例 57

5-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボアルデヒドと 5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化310】



40

A P C I - M S m/z : 240 $[MH^+]$.

5

【0789】

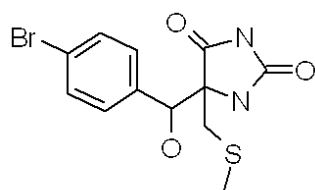
実施例 58

5-[(4-ブロモフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルスルファニルメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ブロモベンズアルデヒドと 5-メチルスルファニルメチルイミダゾリジン-2, 50

4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 3 1 1】



A P C I - M S m/z : 347.1 $[MH^+]$.

【0790】

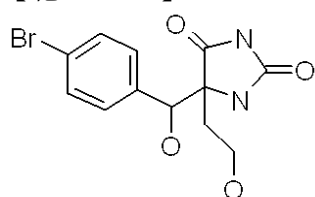
10

実施例 59

5-[(4-ブロモフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(2-ヒドロキシーエチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ブロモベンズアルデヒドと 5-(2-ヒドロキシーエチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 3 1 2】



20

A P C I - M S m/z : 311.2 $[MH^+ - H_2O]$.

【0791】

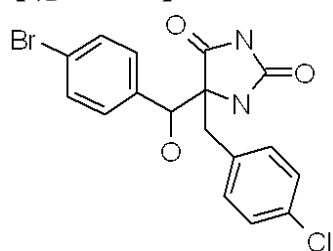
実施例 60

5-[(4-ブロモフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ブロモベンズアルデヒドと 5-(4-クロロベンジル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 3 1 3】

30



A P C I - M S m/z : 411 $[MH^+]$.

【0792】

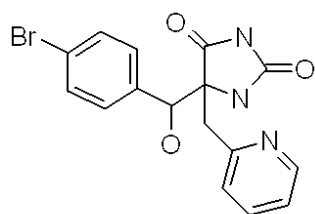
実施例 61

40

5-[(4-ブロモフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-ピリジン-2-イルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

4-ブロモベンズアルデヒドと 5-ピリジン-4-イルメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンのアルドール縮合によって製造した。

【化 3 1 4】



A P C I - M S m/z : 378.1 $[MH^+]$.

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074750 A1(51) International Patent Classification: C07D 233/78,
401/12, 403/12, 405/12, A61K 31/4166, 31/454, 31/4439,
A61P 35/00, 11/00, 19/00, 29/00I, K, L, R, S, T, U, V, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00475

(22) International Filing Date: 13 March 2002 (13.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KL, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR,
NL, SN, TD, TG).(30) Priority Data:
0100902-6 15 March 2001 (15.03.2001) SE
0100903-4 15 March 2001 (15.03.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENCA AB [SE/SI]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ERIKSSON, An-
ders [SE/SI]; AstraZeneca R & D, S-221 87 Lund (SE).
LEPISTÖ, Matti [SE/SE]; AstraZeneca R & D, Lund,
S-221 87 Lund (SE). LUNDKVIST, Michael [SE/SE];
AstraZeneca R & D, S-221 87 Lund (SE). MUNCK AF
ROSENSCHÖLD, Magnus [SE/SI]; AstraZeneca R &
D, S-221 87 Lund (SE). ZLATOIDSKY, Pavol [SK/SI];
AstraZeneca R & D, S-221 87 Lund (SE).

Published:

— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY AS-
TRAZENCA AB; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje
(SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KP, KR, KZ, LC,For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/074750 A1

(54) Title: METALLOPROTEINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides a metalloproteinase inhibitor compound comprising a metal binding group having formula
(I), for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes wherein X is selected from
NR1, O, S; B is C or CH; Y1 and Y2 are independently selected from O, S; R1 is selected from H, alkyl, haloalkyl.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

1

METALLOPROTEINASE INHIBITORS

The present invention relates to the use of compounds for inhibiting metalloproteinases and in particular to the use of pharmaceutical compositions as therapeutic agents.

The compounds for use according to this invention are inhibitors of one or more metalloproteinase enzymes. Metalloproteinases are a superfamily of proteinases (enzymes) whose numbers in recent years have increased dramatically. Based on structural and functional considerations these enzymes have been classified into families and subfamilies as described in N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Examples of metalloproteinases include the matrix metalloproteinases (MMPs) such as the collagenases (MMP1, MMP8, MMP13), the gelatinases (MMP2, MMP9), the stromelysins (MMP3, MMP10, MMP11), matrilysin (MMP7), metalloelastase (MMP12), enamelysin (MMP19), the MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); the reprolysin or adamalysin or MDC family which includes the secretases and sheddases such as TNF converting enzymes (ADAM10 and TACE); the astacin family which include enzymes such as procollagen processing proteinase (PCP); and other metalloproteinases such as aggrecanase, the endothelin converting enzyme family and the angiotensin converting enzyme family.

Metalloproteinases are believed to be important in a plethora of physiological disease processes that involve tissue remodelling such as embryonic development, bone formation and uterine remodelling during menstruation. This is based on the ability of the metalloproteinases to cleave a broad range of matrix substrates such as collagen, proteoglycan and fibronectin. Metalloproteinases are also believed to be important in the processing, or secretion, of biological important cell mediators, such as tumour necrosis factor (TNF); and the post translational proteolysis processing, or shedding, of biologically important membrane proteins, such as the low affinity IgE receptor CD23 (for a more complete list see N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem J. 321:265-279).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

2

Metalloproteinases have been associated with many diseases or conditions. Inhibition of the activity of one or more metalloproteinases may well be of benefit in these diseases or conditions, for example: various inflammatory and allergic diseases such as, inflammation of the joint (especially rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout), inflammation of the gastro-intestinal tract (especially inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and gastritis), inflammation of the skin (especially psoriasis, eczema, dermatitis); in tumour metastasis or invasion; in disease associated with uncontrolled degradation of the extracellular matrix such as osteoarthritis; in bone resorptive disease (such as osteoporosis and Paget's disease); in diseases associated with aberrant angiogenesis; the enhanced collagen remodelling associated with diabetes, periodontal disease (such as gingivitis), corneal ulceration, ulceration of the skin, post-operative conditions (such as colonic anastomosis) and dermal wound healing; demyelinating diseases of the central and peripheral nervous systems (such as multiple sclerosis); Alzheimer's disease; extracellular matrix remodelling observed in cardiovascular diseases such as restenosis and atherosclerosis; asthma; rhinitis; and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

MMP12, also known as macrophage elastase or metalloelastase, was initially cloned in the mouse by Shapiro *et al* [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664] and in man by the same group in 1995. MMP-12 is preferentially expressed in activated macrophages, and has been shown to be secreted from alveolar macrophages from smokers [Shapiro *et al*, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824] as well as in foam cells in atherosclerotic lesions [Matsumoto *et al*, 1998, Am J Pathol 153: 109]. A mouse model of COPD is based on challenge of mice with cigarette smoke for six months, two cigarettes a day six days a week. Wildtype mice developed pulmonary emphysema after this treatment. When MMP12 knock-out mice were tested in this model they developed no significant emphysema, strongly indicating that MMP-12 is a key enzyme in the COPD pathogenesis. The role of MMPs such as MMP12 in COPD (emphysema and bronchitis) is discussed in Anderson and Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. It was recently discovered that

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

3

smoking increases macrophage infiltration and macrophage-derived MMP-12 expression in human carotid artery plaques Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC *et al.*, *Circulation* 102(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

MMP13, or collagenase 3, was initially cloned from a cDNA library derived from a breast tumour [J. M. P. Freije *et al.* (1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]. PCR-RNA analysis of RNAs from a wide range of tissues indicated that MMP13 expression was limited to breast carcinomas as it was not found in breast fibroadenomas, normal or resting mammary gland, placenta, liver, ovary, uterus, prostate or parotid gland or in breast cancer cell lines (T47-D, MCF-7 and ZR75-1). Subsequent to this observation MMP13 has been detected in transformed epidermal keratinocytes [N. Johansson *et al.*, (1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250], squamous cell carcinomas [N. Johansson *et al.*, (1997) *Am. J. Pathol.* 151(2):499-508] and epidermal tumours [K. Airola *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2):225-231]. These results are suggestive that MMP13 is secreted by transformed epithelial cells and may be involved in the extracellular matrix degradation and cell-matrix interaction associated with metastasis especially as observed in invasive breast cancer lesions and in malignant epithelia growth in skin carcinogenesis.

Recent published data implies that MMP13 plays a role in the turnover of other connective tissues. For instance, consistent with MMP13's substrate specificity and preference for degrading type II collagen [P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550], MMP13 has been hypothesised to serve a role during primary ossification and skeletal remodelling [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397], in destructive joint diseases such as rheumatoid and osteo-arthritis [D. Wernicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; Ö. Lindy *et al.*, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]; and during the aseptic loosening of hip replacements [S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. MMP13 has also been implicated in chronic adult periodontitis as it has been localised to the epithelium of chronically inflamed mucosa human gingival tissue [V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol*

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

4

152(6):1489-1499] and in remodelling of the collagenous matrix in chronic wounds [M. Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

MMP9 (Gelatinase B; 92kDa TypeIV Collagenase; 92kDa Gelatinase) is a secreted protein which was first purified, then cloned and sequenced, in 1989 [S.M. Wilhelm *et al* 5 (1989) *J. Biol Chem.* 264(29): 17213-17221; published erratum in *J. Biol Chem.* (1990) 265(36): 22570]. A recent review of MMP9 provides an excellent source for detailed information and references on this protease: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (In : *Matrix Metalloproteinases*. 1998. Edited by W.C. Parks & R.P. Mecham. pp115 - 148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). The following points are drawn from that review 10 by T.H. Vu & Z. Werb (1998).

The expression of MMP9 is restricted normally to a few cell types, including trophoblasts, osteoclasts, neutrophils and macrophages. However, its expression can be induced in these same cells and in other cell types by several mediators, including exposure of the cells to growth factors or cytokines. These are the same mediators often 15 implicated in initiating an inflammatory response. As with other secreted MMPs, MMP9 is released as an inactive Pro-enzyme which is subsequently cleaved to form the enzymatically active enzyme. The proteases required for this activation *in vivo* are not known. The balance of active MMP9 versus inactive enzyme is further regulated *in vivo* by interaction with TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases -1), a naturally-occurring 20 protein. TIMP-1 binds to the C-terminal region of MMP9, leading to inhibition of the catalytic domain of MMP9. The balance of induced expression of ProMMP9, cleavage of Pro- to active MMP9 and the presence of TIMP-1 combine to determine the amount of catalytically active MMP9 which is present at a local site. Proteolytically active MMP9 attacks substrates which include gelatin, elastin, and native Type IV and Type V collagens; 25 it has no activity against native Type I collagen, proteoglycans or laminins.

There has been a growing body of data implicating roles for MMP9 in various physiological and pathological processes. Physiological roles include the invasion of embryonic trophoblasts through the uterine epithelium in the early stages of embryonic

implantation; some role in the growth and development of bones; and migration of inflammatory cells from the vasculature into tissues.

MMP-9 release, measured using enzyme immunoassay, was significantly enhanced in fluids and in AM supernatants from untreated asthmatics compared with those from other populations [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17 (5):583-591]. Also, increased MMP9 expression has been observed in certain other pathological conditions, thereby implicating MMP9 in disease processes such as COPD, arthritis, tumour metastasis, Alzheimer's, Multiple Sclerosis, and plaque rupture in atherosclerosis leading to acute coronary conditions such as Myocardial Infarction.

MMP-8 (collagenase-2, neutrophil collagenase) is a 53 kD enzyme of the matrix metalloproteinase family that is preferentially expressed in neutrophils. Later studies indicate MMP-8 is expressed also in other cells, such as osteoarthritic chondrocytes [Shlopov *et al*, 1997, Arthritis Rheum, 40:2065]. MMPs produced by neutrophils can cause tissue remodelling, and hence blocking MMP-8 should have a positive effect in fibrotic diseases of for instance the lung, and in degradative diseases like pulmonary emphysema. MMP-8 was also found to be up-regulated in osteoarthritis, indicating that blocking MMP-8 may also be beneficial in this disease.

MMP-3 (stromelysin-1) is a 53 kD enzyme of the matrix metalloproteinase enzyme family. MMP-3 activity has been demonstrated in fibroblasts isolated from inflamed gingiva [Uitto V. J. *et al*, 1981, J. Periodontal Res., 16:417-424], and enzyme levels have been correlated to the severity of gum disease [Overall C. M. *et al*, 1987, J. Periodontal Res., 22:81-88]. MMP-3 is also produced by basal keratinocytes in a variety of chronic ulcers [Saarialho-Kere U. K. *et al*, 1994, J. Clin. Invest., 94:79-88]. MMP-3 mRNA and protein were detected in basal keratinocytes adjacent to but distal from the wound edge in what probably represents the sites of proliferating epidermis. MMP-3 may thus prevent the epidermis from healing. Several investigators have demonstrated consistent elevation of MMP-3 in synovial fluids from rheumatoid and osteoarthritis patients as compared to controls [Walakovits L. A. *et al*, 1992, Arthritis Rheum., 35:35-42; Zafarullah M. *et al*, 1993, J. Rheumatol., 20:693-697]. These studies provided the basis for the belief that an

WO 02/074750

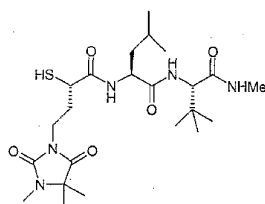
PCT/SE02/00475

6

inhibitor of MMP-3 will treat diseases involving disruption of extracellular matrix resulting in inflammation due to lymphocytic infiltration, or loss of structural integrity necessary for organ function.

A number of metalloproteinase inhibitors are known (see for example the review of MMP inhibitors by Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282]. Different classes of compounds may have different degrees of potency and selectivity for inhibiting various metalloproteinases.

Whittaker M. *et al* (1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776] review a wide range of known MMP inhibitor compounds. They state that an effective MMP inhibitor requires a zinc binding group or ZBG (functional group capable of chelating the active site zinc(II) ion), at least one functional group which provides a hydrogen bond interaction with the enzyme backbone, and one or more side chains which undergo effective van der Waals interactions with the enzyme subsites. Zinc binding groups in known MMP inhibitors include carboxylic acid groups, hydroxamic acid groups, sulfhydryl or mercapto, etc. For example, Whittaker M. *et al* discuss the following MMP inhibitors:

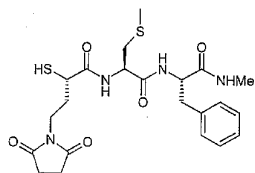


The above compound entered clinical development. It has a mercaptoacyl zinc binding group, a trimethylhydantoinylethyl group at the P1 position and a leuciny-tert-butylglycyl backbone.

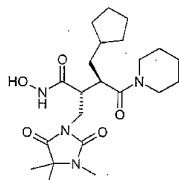
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

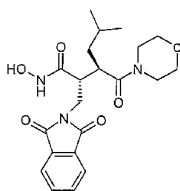
7



The above compound has a mercaptoacyl zinc binding group and an imide group at the P1 position.



- 5 The above compound was developed for the treatment of arthritis. It has a non-peptidic succinyl hydroxamate zinc binding group and a trimethylhydantoinylethyl group at the P1 position.

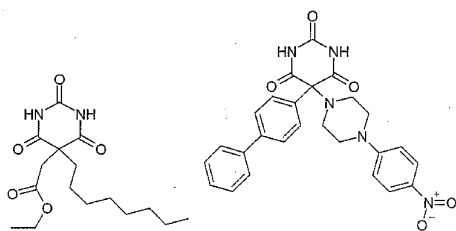


- The above compound is a phthalimido derivative that inhibits collagenases. It has a non-peptidic succinyl hydroxamate zinc binding group and a cyclic imide group at P1.
- 10 Whittaker M. *et al* also discuss other MMP inhibitors having a P1 cyclic imido group and various zinc binding groups (succinyl hydroxamate, carboxylic acid, thiol group, phosphorous-based group).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

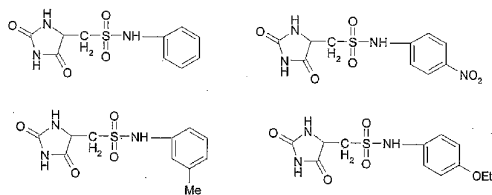
8



The above compounds appear to be good inhibitors of MMP8 and MMP9 (PCT patent applications WO9858925, WO9858915). They have a pyrimidin-2,3,4-trione zinc binding group.

The following compounds are not known as MMP inhibitors:-

10 Lora-Tamayo, M *et al* (1968, An. Quim 64(6): 591-606) describe synthesis of the following compounds as a potential anti-cancer agent:



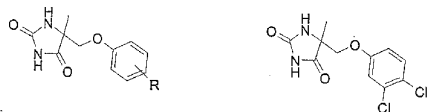
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

9

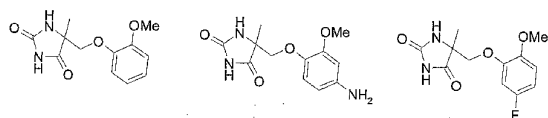
Czech patent numbers 151744 (19731119) and 152617 (1974022) describe the synthesis and the anticonvulsive activity of the following compounds:



R= 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

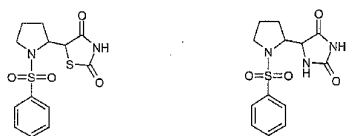
5

US patent number 3529019 (19700915) describes the following compounds used as intermediates:



10

PCT patent application number WO 00/09103 describes compounds useful for treating a vision disorder, including the following (compounds 81 and 83, Table A, page 47):



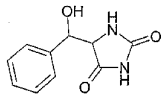
15

WO 02/074750

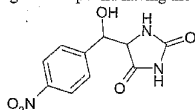
PCT/SE02/00475

10

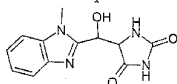
Japanese patent number 5097814 (1993) describes a method of preparing compounds useful as intermediates for production of antibiotics, including the compound having the formula:



- 5 Morton *et al* (1993, *J Agric Food Chem* 41(1): 148-152) describe preparation of compounds with fungicidal activity, including the compound having the formula:

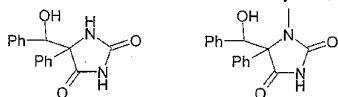


Dalgatov, D *et al* (1967, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 5:908-909) describe synthesis of the following compound without suggesting a use for the compound:

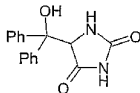


10

Crooks, P *et al* (1989, *J. Heterocyclic Chem.* 26(4):1113-17) describe synthesis of the following compounds that were tested for anticonvulsant activity in mice:



- Gramain, J.C *et al* (1990) *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 109:325-331) describe synthesis of
15 the following compound:

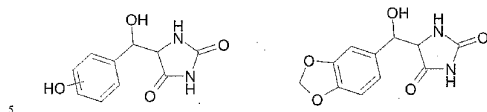


WO 02/074750

PCT/SE02/00475

11

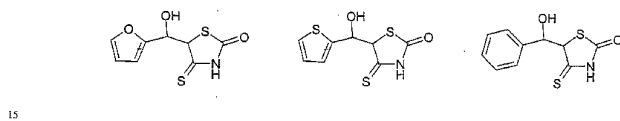
Japanese patent number 63079879 (1988) describes a method for the synthesis of intermediates en route to important amino acids. The following compounds have been used as starting materials:



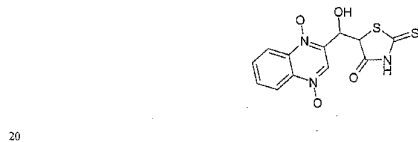
Wolfe, J *et al* (1971, Synthesis 6:310-311) describe synthesis of the following compound without suggesting a use for the compound:



Moharram *et al* (1983, Egypt J. Chem. 26:301-11) describe the following compounds:



Hungarian patent number 26403 (1983) describes the synthesis and use as food additive of the following compound :



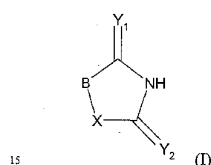
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

12

We have now discovered a new class of compounds that act as inhibitors of metalloproteinases and may be used as therapeutic agents, for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body. In particular, we have discovered that such compounds are potent MMP inhibitors and have desirable activity profiles, with beneficial potency, selectivity and/or pharmacokinetic properties. The compounds have a metal binding group that is not found in known metalloproteinase inhibitors.

In a first aspect, the invention provides a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes wherein the metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I)



wherein X is selected from NR₁, O, S;

B is C or CH, and is the point of attachment of the one or more other functional groups or side chains;

Y₁ and Y₂ are independently selected from O, S;

R₁ is selected from H, alkyl, haloalkyl;

Any alkyl groups outlined above may be straight chain or branched; any alkyl group outlined above is preferably (C1-7)alkyl and most preferably (C1-6)alkyl.

25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

13

In the metal binding group of formula (I), preferably:

X is NR₁;

At least one of Y₁ and Y₂ is O; especially both Y₁ and Y₂ are O;

R₁ is H, (C1-6)alkyl or halo(C1-6)alkyl; especially R₁ is H, (C1-4)alkyl or halo(C1-4)alkyl; most especially R₁ is H, (C1-3)alkyl or halo(C1-3)alkyl; particularly R₁ is H or alkyl; most particularly R₁ is H.

A metalloproteinase inhibitor compound is a compound that inhibits the activity of a metalloproteinase enzyme (for example, an MMP). By way of non-limiting example the inhibitor compound may show IC₅₀s in vitro in the range of 0.1-10000 nanomolar, preferably 0.1-1000 nanomolar.

A metal binding group is a functional group capable of binding the metal ion within the active site of the enzyme. For example, the metal binding group will be a zinc binding group in MMP inhibitors, binding the active site zinc(II) ion. The metal binding group of formula (I) is based on a five-membered ring structure and is preferably a hydantoin group, most preferably a -5 substituted 1-H,3-H-imidazolidine-2,4-dione.

The metal binding group of formula (I) is attached to one or more other functional groups or side chains. Each functional group or side chain may include linear, branched and/or cyclic systems. At least one functional group or side chain (preferably a functional group) should provide a hydrogen bond interaction with the metalloproteinase enzyme backbone, and at least one functional group or side chain (preferably one or more side chains) should undergo effective van der Waals interactions with the enzyme subsites. Suitable groups and/or side chains are chosen such that the resulting compound acts as a metalloproteinase inhibitor.

A metalloproteinase inhibitor compound having a metal binding group of formula (I) or its salt or ester may be used in a method of therapeutic treatment of the human or animal

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

14

body. We disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes. Each of the indications described above for metalloproteinase inhibitors represents an independent and particular embodiment of the invention. In particular we disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more MMPs, preferably MMP12 and/or MMP9 and/or MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12.

10 In a further aspect, the invention provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof wherein the metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more
15 other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I) as hereinbefore described.

In particular, the metalloproteinase mediated disease or condition is a disease or condition mediated by one or more MMPs, preferably MMP12 and/or MMP9 and/or
20 MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially a disease or condition mediated by MMP12.

In a yet further aspect, the invention provides the use of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof in the
25 preparation of a medicament for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes, wherein the metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I) as
hereinbefore described.

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

15

In particular, the disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes is a disease or condition mediated by one or more MMPs, preferably MMP12 and/or MMP9 and/or MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially a disease or condition mediated by MMP12.

Diseases or conditions mediated by metalloproteinases (metalloproteinase mediated diseases or conditions) include asthma, rhinitis, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), arthritis (such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis), atherosclerosis and restenosis, cancer, invasion and metastasis, diseases involving tissue destruction, loosening of hip joint replacements, periodontal disease, fibrotic disease, infarction and heart disease, liver and renal fibrosis, endometriosis, diseases related to the weakening of the extracellular matrix, heart failure, aortic aneurysms, CNS related diseases such as Alzheimer's disease and Multiple Sclerosis (MS), hematological disorders.

The metalloproteinase inhibitor compounds for use according to the invention may be provided as pharmaceutically acceptable salts. These include acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, citrate and maleate salts and salts formed with phosphoric and sulphuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium or potassium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, or organic amine salt for example triethylamine.

The metalloproteinase inhibitor compounds may also be provided as in vivo hydrolysable esters. These are pharmaceutically acceptable esters that hydrolyse in the human body to produce the parent compound. Such esters can be identified by administering, for example intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluids. Suitable in vivo hydrolysable esters for carboxy include methoxymethyl and for hydroxy include formyl and acetyl, especially acetyl.

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

16

In order to use a metalloproteinase inhibitor compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for the therapeutic treatment (including prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I) as hereinbefore described.

The pharmaceutical composition is used in a method of therapeutic treatment of the human or animal body, in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes. Each of the indications described above for metalloproteinase inhibitors represents an independent and particular embodiment of the invention. In particular we disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more MMPs, preferably MMP12 and/or MMP9 and/or MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12. Particular disease or conditions include those described above.

The invention further provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

17

metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I) as hereinbefore described.

5 In particular, the metalloproteinase mediated disease or condition is a disease or condition mediated by one or more MMPs, preferably MMP12 and/or MMP9 and/or MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially a disease or condition mediated by MMP12. Particular
10 diseases or conditions include those described above.

The pharmaceutical compositions may be administered in standard manner for the disease or condition that it is desired to treat, for example by oral, topical, parenteral, buccal, nasal, vaginal or rectal administration or by inhalation. For these purposes the metalloproteinase inhibitor compounds may be formulated by means known in the art into
15 the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

20 In addition to the metalloproteinase inhibitor compound the pharmaceutical composition may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially) with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more diseases or conditions referred to hereinabove.

25 The pharmaceutical compositions will normally be administered to humans so that, for example, a daily dose of 0.5 to 75 mg/kg body weight (and preferably of 0.5 to 30 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease or condition
30 being treated according to principles known in the art.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

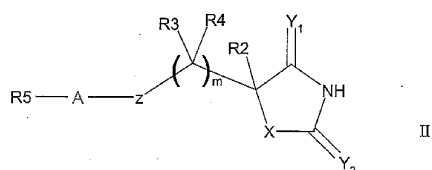
18

Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention.

5 Metalloproteinase inhibitor compounds for use according to the invention include compounds of the formulae II and III shown below. The metalloproteinase inhibitor compounds of formulae II and III (and salts or esters thereof, and pharmaceutical compositions thereof) are particularly useful in the treatment of a disease or condition mediated by one or more MMP enzymes. They are especially useful in the treatment of a
 10 disease or condition mediated by MMP12 and/or MMP9 and/or MMP13 and/or MMP8 and/or MMP3; especially in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12 or MMP9; most especially in the treatment of a disease or condition mediated by MMP12. Particular diseases or conditions include those described above.

15

A compound of formula II



wherein

20 X is selected from NR1, O, S;

Y1 and Y2 are independently selected from O, S;

Z is selected from O, S, SO, SO₂, SO₂N(R6), N(R7)SO₂, N(R7)SO₂N(R6);

m is 1 or 2;

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

19

A is selected from a direct bond, (C1-6)alkyl, (C1-6)haloalkyl, or (C1-6)heteroalkyl containing a hetero group selected from N, O, S, SO, SO₂ or containing two hetero groups selected from N, O, S, SO, SO₂ and separated by at least two carbon atoms;

R₁ is selected from H, (C1-3)alkyl, haloalkyl;

5 Each R₂ and R₃ is independently selected from H, halogen (preferably fluorine), alkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, aryl-alkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl, cycloalkyl-alkyl, heterocycloalkyl-alkyl, alkyl-cycloalkyl, alkyl-heterocycloalkyl;

10 Each R₄ is independently selected from H, halogen (preferably fluorine), (C1-3)alkyl or haloalkyl;

R₆ is selected from H, alkyl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, arylalkyl, aryl-heteroalkyl, 15 heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl;

Each of the R₂, R₃ and R₆ radicals may be independently optionally substituted with one or more (preferably one) groups selected from alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, thiol, alkylthiol, arylthiol, alkylsulfon, 20 haloalkylsulfon, arylsulfon, aminosulfon, N-alkylaminosulfon, N,N-dialkylaminosulfon, arylaminosulfon, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, cyano, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, amidino, N-aminosulfon-amidino, guanidino, N-cyano-guanidino, thioguanidino, 2-nitro-ethene-1,1-diamin, carboxy, alkyl-carboxy, nitro, carbamate;

25 Optionally R₂ and R₃ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or R₂ and R₄ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or R₂ and R₆ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or R₃ and R₄ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or R₃ and R₆ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or R₄ and R₆ may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms;

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

20

R5 is a monocyclic, bicyclic or tricyclic group comprising one, two or three ring structures each of up to 7 ring atoms independently selected from cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, with each ring structure being independently optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminosulfonyl, carboxylate, alkylcarboxylate, aminocarboxy, N-alkylamino-carboxy, N,N-dialkylamino-carboxy, wherein any alkyl radical within any substituent may itself be optionally substituted with one or more groups selected from halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylsulfonamino, N-alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfonyl, N-alkylaminosulfonyl, carboxylate, alkylcarboxy, aminocarboxy, N-alkylaminocarboxy, N,N-dialkylaminocarboxy, carbamate;

when **R5** is a bicyclic or tricyclic group, each ring structure is joined to the next ring structure by a direct bond, by -O-, by (C1-6)alkyl, by (C1-6)haloalkyl, by (C1-6)heteroalkyl, by (C1-6)alkenyl, by (C1-6)alkynyl, by sulfone, by CO, by NCO, by CON, by NH, by S, by C(OH) or is fused to the next ring structure;

R7 is selected from (C1-6) alkyl, (C3-7)cycloalkyl, (C2-6)heteroalkyl, (C2-6)cycloheteroalkyl;

Any heteroalkyl group outlined above is a hetero atom-substituted alkyl containing one or more hetero groups independently selected from N, O, S, SO, SO₂, (a hetero group being a hetero atom or group of atoms);

Any heterocycloalkyl or heteroaryl group outlined above contains one or more hetero groups independently selected from N, O, S, SO, SO₂;

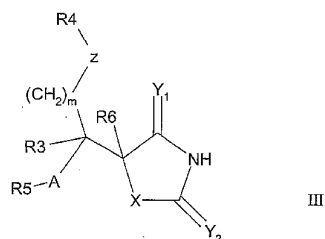
Any alkyl, alkenyl or alkynyl groups outlined above may be straight chain or branched; unless otherwise stated, any alkyl group outlined above is preferably (C1-7)alkyl and most preferably (C1-6)alkyl.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

21

A compound of formula III



wherein

- 5 **X** is selected from NR1, O, S;
Y1 and **Y2** are independently selected from O, S;
Z is selected from NR2, O, S;
m is 0 or 1;
A is selected from a direct bond, (C1-6)alkyl, (C1-6) alkenyl, (C1-6)haloalkyl, or (C1-
 10 6)heteroalkyl containing a hetero group selected from N, O, S, SO, SO2 or containing two
 hetero groups selected from N, O, S, SO, SO2 and separated by at least two carbon atoms;
R1 is selected from H, alkyl, haloalkyl;
R2 is selected from H, alkyl, haloalkyl;
R3 and **R6** are independently selected from H, halogen (preferably F), alkyl,
 15 haloalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, aryl, alkyl-cycloalkyl, alkyl-
 heterocycloalkyl, heteroalkyl-cycloalkyl, heteroalkyl-heterocycloalkyl, cycloalkyl-alkyl,
 cycloalkyl-heteroalkyl, heterocycloalkyl-alkyl, heterocycloalkyl-heteroalkyl, alkylaryl,
 heteroalkyl-aryl, heteroaryl, alkylheteroaryl, heteroalkyl-heteroaryl, arylalkyl, aryl-
 heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, bisaryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-
 20 aryl, bisheteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl comprising 3 to 7 ring atoms, wherein
 the alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl radicals may be
 optionally substituted by one or more groups independently selected from hydroxy, alkyl,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

22

heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, carboxy, carboxyalkyl, alkylcarboxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylamino, alkyl(N-alkyl)amino, alkyl(N,N-dialkyl)amino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, 5 alkylamido, alkyl(N-alkyl)amido, alkyl(N,N-dialkyl)amido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, thiol, sulfone, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, sulfonamido, haloalkyl sulfone, alkylthio, arylthio, alkylsulfone, arylsulfone, aminosulfone, N-alkylaminosulfone, N,N-dialkylaminosulfone, alkylaminosulfone, arylaminosulfone, cyano, alkylecyano, guanidino, N-cyano-guanidino, thioguanidino, amidino, N-aminosulfon-amidino, nitro, alkylnitro, 2-nitro-ethene-1,1-diamine;

R4 is selected from H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, aminoalkyl, amidoalkyl, thioalkyl;

R5 is a monocyclic, bicyclic or tricyclic group comprising one, two or three ring structures each of 3 to 7 ring atoms independently selected from cycloalkyl, aryl, 15 heterocycloalkyl or heteroaryl, with each ring structure being independently optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, thio, thioalkyl, hydroxy, alkylcarbonyl, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, cyano, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkyl sulfone, alkylsulfonamido, haloalkyl sulfone, alkylamido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, carbonyl, carboxy, wherein any alkyl radical 20 within any substituent may itself be optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfono, alkylaminosulfono, alkylcarboxylate, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, alkoxy, haloalkoxy, carbonyl, carboxy;

25 when **R5** is a bicyclic or tricyclic group, each ring structure is joined to the next ring structure by a direct bond, by -O-, by -S-, by -NH-, by (C1-6)alkyl, by (C1-6)haloalkyl, by (C1-6)heteroalkyl, by (C1-6)alkenyl, by (C1-6)alkynyl, by sulfone, by carboxy(C1-6)alkyl, or is fused to the next ring structure;

Optionally **R2** and **R4** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms or **R3** 30 and **R6** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms;

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

23

Any heteroalkyl group outlined above or below is a hetero atom-substituted alkyl containing one or more hetero groups independently selected from N, O, S, SO, SO₂, (a hetero group being a hetero atom or group of atoms);

Any heterocycloalkyl or heteroaryl group outlined above or below contains one or more hetero groups independently selected from N, O, S, SO, SO₂; Any alkyl, alkenyl or alkynyl groups outlined above or below may be straight chain or branched; unless otherwise stated, any alkyl group outlined above is preferably (C1-7)alkyl and most preferably (C1-6)alkyl.

It will be appreciated that the particular substituents and number of substituents in metalloproteinase inhibitor compounds for use according to the invention are selected so as to avoid sterically undesirable combinations.

Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention.

Where optically active centres exist in the compounds, we disclose all individual optically active forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention, as well as their corresponding racemates. Racemates may be separated into individual optically active forms using known procedures (cf. Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107) including for example the formation of diastereomeric derivatives having convenient optically active auxiliary species followed by separation and then cleavage of the auxiliary species.

It will be appreciated that the compounds may contain one or more asymmetrically substituted carbon atoms. The presence of one or more of these asymmetric centres (chiral centres) in a compound can give rise to stereoisomers, and in each case the invention is to be understood to extend to the use of all such stereoisomers, including enantiomers and diastereomers, and mixtures including racemic mixtures thereof.

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

24

Where tautomers exist in the compounds of the invention, we disclose all individual tautomeric forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention.

5 The invention provides a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes wherein the metalloproteinase inhibitor compound is a compound of formula II or a compound of formula III.

10

The invention further provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof wherein the metalloproteinase inhibitor compound is a compound of formula II or a compound of formula III.

15

In yet a further aspect the invention provides the use of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is a compound of formula II or a compound of formula III.

20

In another aspect the invention provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is a compound of formula II or a compound of formula III.

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

25

In another aspect the invention provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is a compound of formula II or a compound of formula III.

10

Preparation of the metalloproteinase inhibitor compounds of formula II

Compounds of the formula II or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, may be prepared by processes described in (a) to (h) below. It will be appreciated that many of the relevant starting materials are commercially or otherwise available or may be synthesised by known methods or may be found in the scientific literature.

Compounds of formula II are exemplified in Examples 1 to 23. Compounds wherein Z is selected from SO₂N(R₆), N(R₇)SO₂, N(R₇)SO₂N(R₆) are shown in Examples 1 to 5. Compounds wherein Z is selected from SO, SO₂ are shown in Examples 6 to 20. Compounds wherein Z is selected from O, S are shown in Examples 21 to 23.

(a) Compounds of formula II in which Y₁ and Y₂ are each O, Z is SO₂N(R₆), A is a direct bond, X is NR₁, R₁ is H, R₂ is H, m is 1, R₃ is H, R₄ is H, and R₅ and R₆ are defined as in formula II may be prepared according to Scheme 1.

When R₆ is H, an N¹-BOC-D-diaminopropionic acid derivative of formula IV is reacted with suitable sulfonyl chloride of formula V in basic medium to form sulfonamides

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

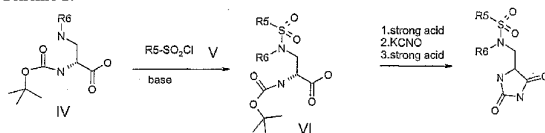
26

of formula VI. Deprotection in acid medium, reaction with potassium cyanate to the corresponding urea and finally cyclization in acid medium yields compounds of formula II.

When R₆ is alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and n-butyl, the N²-alkyl-N¹-BOC-D-diaminopropionic acid of formula IV is prepared according to Andruskiewics, R.: *Pol.J.Chem.*, **62**,257, (1988).

When R₆ is an optionally substituted benzyl, methylbenzyl, methylpyridyl, methyl heteroaryl, the N²-substituted amino acid of formula IV is prepared according to *Helv.Chim.Acta*, **46**,327, (1963).

10 **Scheme 1:**



The reaction IV-VI is preferably performed in suitable solvent optionally in the presence of base for 1 to 24h at ambient to reflux temperature. Preferably, solvents such as pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile or dichloromethane are used with bases like triethylamine, N-methylmorpholine, pyridine or alkali metal carbonates at ambient temperature for 2-16 h reaction time, or until end of reaction is achieved as detected by chromatographic or spectroscopic methods. Reactions of sulfonyl chlorides of formula V with various secondary amines are previously described in the literature, and the variations of the conditions will be evident for those skilled in the art. A variety of compounds of formula V are commercially available or their synthesis is described in the literature. Specific derivatives of formula VI may be made according to known processes by those skilled in the art.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

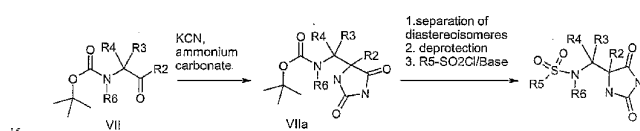
27

(b) Compounds of formula II in which Y1 and Y2 are each O, Z is SO₂N(R₆), R₆ is H, A is a direct bond, X is NR₁, R₁ is H, m is 1, and R₂, R₃, R₄ and R₅ are defined as in formula II may be prepared according to Scheme 1.

Compounds in which R₂ is H, R₃ is H and R₄ is alkyl or aryl, may be prepared starting from the corresponding BOC N-protected α -amino aldehydes of formula VII,

prepared according to *Fehrentz, J.A., Castro, B.; Synthesis, 676, (1983)*.
Compounds in which R₂ is alkyl or aryl, R₃ is H and R₄ is alkyl or aryl, may be prepared starting from the corresponding BOC N-protected α -amino ketone of formula VII as depicted in Scheme 2., The BOC N-protected α -amino ketones are prepared according to *Nahm, S., Weinreb, S.M.; Tetrahedron Lett. 22, 3815, (1981)*, optionally when R₆ is not H, according to *Shuman, Robert T. US 4448717 A 19840515*

Scheme 2:



The compounds of formula VII are reacted with alkali cyanide and ammonium carbonate (*Strecker reaction*) to yield the corresponding hydantoins of formula VIIa. The diastereoisomers can optionally be separated after any of the three remaining synthetic steps: carbamates of formula VIIa and sulfonamide compounds of formula II on silicagel chromatography, after deprotection amino intermediate by chrySTALLISATION. The amine intermediates are optionally used to directly couple with sulfonyl chlorides of formula V as described in the sulfonylation in (a) above, in basic medium to form compounds of formula II.

The reaction VII to VIIa is preferably run in a closed steel vessel in an aqueous alcohol solvent at 90-130°C for 3-16 hours or until end of reaction is achieved as detected by chromatographic or spectroscopic methods. Treatment with 1-4 fold excess cyanide

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

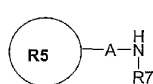
28

salts, preferably 1-2 equivalents, and 2-6 fold excess of ammonium carbonate, preferably 4-6 equivalents yields hydantoins of formula VIIa. Deprotection and sulfonylation as in Scheme 1 then yields compounds of formula II.

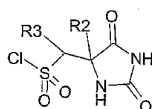
Amino aldehydes or ketones of formula VII and their protected derivatives are

commercially available and other methods to α -amino aldehydes and ketones of formula VII. Specific derivatives of formula VIIa may be made according to known processes by those skilled in the art.

(c) Compounds of formula II in which Y1 and Y2 are each O, X is NR1 (R1=H), Z=N(R7)SO₂, m=1, R4=H and R2, R3, R5 and R7 are as defined in formula II may be prepared by reacting a compound of formula VIII in which R2, R3, R5, R7 and A are as described in formula II, with sulfonyl chlorides of formula IX in polar aprotic solvents such as THF or DMF in the presence of bases such as alkali carbonates or tertiary alkyl amines or polymeric amines.

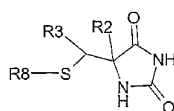


VIII

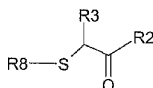


IX

Amines of formula VIII are well known in the literature and are available from numerous commercial sources. Specific new variations of compounds of formula VIII may be made according to known processes by those skilled in the art. The sulfonyl chlorides of formula IX may be prepared by chlorine oxidation of sulfides or disulfides of formula X, where R8 is a group such as hydrogen, isopropyl, benzyl or a sulfide such that formula X comprises of a symmetrical disulfide.



X



XI

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

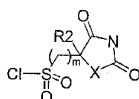
29

Sulfides of formula X may be made from cysteine or cystine ($R_2, R_3=H$) and their esters by sequential treatment with alkali cyanate and strong acids like potassium cyanate and hydrochloric acid. Alternatively, sulfides of formula X may be prepared by subjecting ketones of formula XI to conditions as described in the transformation of VII to VIIa above in (a).

(d) Compounds of formula II in which Y_1 and Y_2 are each O, Z is SO_2 , R_2 is as defined in formula II, A is a direct bond and R_5 comprises a nitrogen directly attached to Z, or A is (C1-6) N-alkyl, may be prepared by reacting a compound of the formula IVb in which R_5 is defined as in formula II with the known compounds of the formula Vb in which X and m are as defined in formula II:



IVb



Vb

15

The reaction is preferably performed in suitable solvent optionally in the presence of base for 1 to 24h at ambient to reflux temperature. Preferably, solvents such as pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetonitrile or dichloromethane are used with bases like triethylamine, N-methylmorpholine, pyridine or alkali metal carbonates at ambient temperature for 2-16 h reaction time, or until end of reaction is achieved as detected by chromatographic or spectroscopic methods. Reactions of sulfonyl chlorides of formula Vb with various primary and secondary amines are previously described in the literature, and the variations of the conditions will be evident for those skilled in the art.

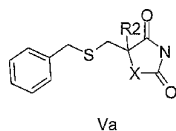
25 Synthesis of compounds of formula Vb is described in the literature and can be prepared from e.g. cystein or homocystein (Mosher, J.: J. Org. Chem. **23**, 1257 (1958).

WO 02/074750

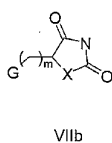
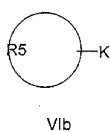
PCT/SE02/00475

30

Sulfonylchlorides of formula Vb, in which $m=1$, $X=NR_1(R_1=H)$ and R_2 is as described in formula II, are conveniently prepared by oxidative chlorination of compounds of formula Va, in which R_2 is as described in formula II (Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591).



(e) Compounds of formula II in which Y_1 and Y_2 are each O, Z is S or O, and X and R_5 are as described in formula II may be prepared by reacting a compound of formula VIb in which K is a leaving group (e.g. chloride, or sulfonate ester) and R_5 as described in formula II,



15 with a compound of formula VIIb, in which G is a sulfhydryl (SH), X and m as described in formula II. The reaction is preferably performed in the presence of base such as diethyl isopropyl amine or cesium carbonate and in the presence of a suitable solvent e.g. DMF.

20 Alternatively, the compounds under process (e) may be prepared in the same manner as in process (e), by reacting the compounds of formula VIb and VIIb, but in which K in compound VIb is the sulfhydryl (SH) or a hydroxyl group and G in formula VIIb represents a leaving group.

WO 02/074750

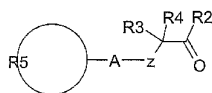
PCT/SE02/00475

31

(f) Compounds of the formula II in which Y1 and Y2 are each O, Z is SO₂ or S(O), and X, A, and R₅ are as described in formula II, may be prepared by oxidizing the final products described under process (e) and in which Z is S, with oxidizing agents like peroxide reagents, preferably m-chloroperbenzoic acid or oxone.

(g) Compounds of the formula II in which Y1 and Y2 are each O, X is NR₁(R₁=H), m is 1, and R₂, R₃, R₄, R₅ are as described in formula II may be prepared by reacting a compound of formula XIb in which R₂, R₃, R₄, R₅ and A are as described in formula II,

10



XIb

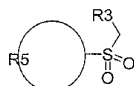
with ammonium and cyanide salts in protic solvents, preferably in the presence of excess ammonium carbonate and potassium cyanide in ethanol in a sealed vessel at 40-80 °C for 4-24 hours.

The ketones of formula XIb are conveniently prepared by treating sulfonamides of formula XII in which R₃ is H and R₅ is as described in formula II, with excess strong base and then treatment with esters of formula XIII, in which R is an alkyl or aryl residue and R₂ are as described for formula II, in non-protic solvents. Preferable conditions are 2-3 equivalents of lithium bases like lithium diisopropylamide or lithium hexamethyldisilazane or butyl lithium in dried etheral solvents like tetrahydrofuran.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

32



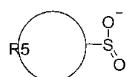
XII



XIII

The ketones of formula XIb, in which R3 and R4 are each alkyl or form a ring, R5 is aryl or heteroaryl and R2 is alkyl or aryl, can also be prepared by treating sulfinates of formula XIV in which R5 is aryl or heteroaryl as described in formula II, with a base such as tetrabutylammonium bromide and a ketone of formula XV in which R2 is alkyl or aryl (Crandall *et al* J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329). R3 and R4 are then introduced by reaction with alkyl halides or alkyl dihalides. The reaction is preferably performed in the presence of base such as potassium carbonate or caesium carbonate and in the presence of a suitable solvent e.g. DMF or DMSO at 50-100°C.

10

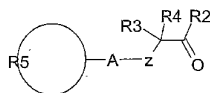


XIV



XV

- (h) Compounds of formula II in which Y1 and Y2 are each O, X is NR1(R1=H), Z is S or O, and R2, R3, R4, R5 are as described in formula II may be prepared by reacting a compound of formula VIIIc in which R2, R3, R4, R5 and A are as described in formula II,



VIIIc

WO 02/074750

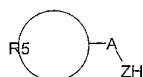
PCT/SE02/00475

33

with ammonium and cyanide salts in protic solvents, preferably in the presence of excess ammonium carbonat and potassium cyanide in ethanol in a sealed vessel at 40-80 C for 4-24 hours.

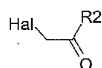
5

The ketones of formula VIIIc are conveniently prepared by treating alcohols or thiols of formula IXc, in which R5 and A are as described in formula II, with haloketones of formula Xc, in which R2 is as described for formula II, and excess base.



IXc

10



Xc

Preparation of the metalloproteinase inhibitor compounds of formula III

15

Compounds of the formula III or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, may be prepared by processes described in (a) to (h) below. It will be appreciated that many of the relevant starting materials are commercially or otherwise available or may be synthesised by known methods or may be found in the scientific literature. (X, Y1, Y2, Z, m, A and R1-R6 are as hereinbefore defined for the compound of formula III).

20

Compounds of formula III are exemplified in Examples 24 to 61. Compounds wherein R5 is a bicyclic or tricyclic group are shown in Examples 24 to 39. Compounds wherein R5 is a monocyclic group are shown in Examples 40 to 61. If not stated otherwise commercially available starting materials or intermediates described in Table 2 and 3 were used.

25

WO 02/074750

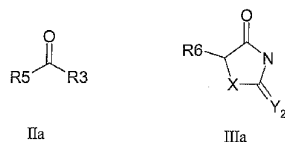
PCT/SE02/00475

34

(a) A compound of the formula III may be converted to a salt, especially a pharmaceutically acceptable salt, or vice versa, by known methods; a salt, especially a pharmaceutically acceptable salt, of a compound of the formula III may be converted into a
 5 different salt, especially a pharmaceutically acceptable salt, by known methods.

(b) Compounds of the formula III in which Z= O and R4= H may be prepared by reacting a compound of the formula IIa with a compound of the formula IIIa or a suitably protected form of a compound of formula IIIa (as shown in Scheme 1), and optionally
 10 thereafter forming a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof:

Scheme 1



15 Aldehydes or ketones of formula IIa and compounds of formula IIIa in a suitable solvent are treated with a base, preferably in the temperature range from ambient temperature to reflux. Preferred base-solvent combinations include aliphatic amines such as trimethylamine, pyrrolidine or piperidine in solvents such as methanol, ethanol, tetrahydrofuran, acetonitrile or dimethylformamide, with addition of water when
 20 necessary to dissolve the reagents (Phillips, AP and Murphy, JG, 1951, J. Org. Chem. 16); or lithiumhexamethyldisilazan in tetrahydrofuran (Mio, S *et al.*, 1991, Tetrahedron 47:2121-2132); or barium hydroxide octahydrate in isopropanol-water (Ajinomoto KK, 1993, Japanese Patent Number 05097814).

Preferably, when preparing compounds of the formula III by this process, R3, R5 or
 25 R6 will not contain additional functionalities such as aldehydes, ketones, halogenated radicals or any other radicals well known to those skilled in the art which have the potential of interfering with, competing with or inhibiting the bond formation reaction.

To prepare compounds of the general formula IIIa (R6 as hereinbefore described), compounds of formula IIIa in which R6 is H may be reacted with an appropriate aldehyde or ketone followed by dehydration and subsequent reduction of the resulting double bond by methods which are well know to those skilled in the art.

(c) Compounds of the formula III in which Z = O, R₄ = H and X = N or NR₁, especially specific stereoisomers thereof, may also be prepared as described for two of the four possible stereoisomers in Schemes 2 and 3 below.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of cyclic sulfonamides:

IV (a substituted alkene) reacts to form V (an epoxide).

V reacts to form VIa (a cyclic sulfonamide).

VIa reacts to form VIIb (a cyclic sulfonamide).

VIIb reacts to form VIIa (a cyclic sulfonamide).

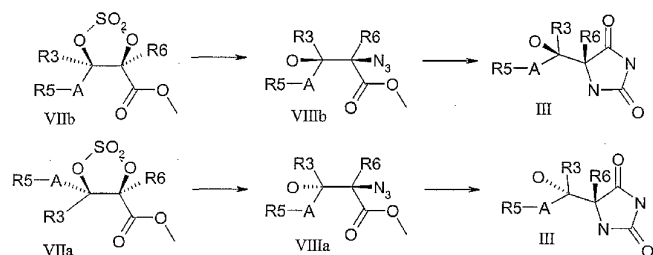
The reaction from VIa to VIIa is noted as occurring when $Z1=O$, $R4=H$.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

36

Scheme 3



Starting from the propenoate derivatives of formula IV, via the diols VIa or VIb by
 5 either asymmetric epoxidation followed by regioselective opening with water, or
 asymmetric dihydroxylation. Depending on the chiral auxiliary in the epoxidation or
 dihydroxylation, either the shown stereoisomers or their enantiomers of the diols of
 formula VIa or VIb can be obtained. (For example, Ogino, Y. *et al.*, 1991, *Tetrahedron*
Lett. 32(41):5761-5764; Jacobsen, E. N. *et al.*, 1994, *Tetrahedron*, 50(15):4323-4334;
 10 Song, C. E. *et al.*, 1997, *Tetrahedron Asymmetry*, 8(6):841-844). Treatment with organic
 base and thionyl chloride and subsequent ruthenium tetroxide catalysed oxidation yields
 the cyclic sulfates VIIa and VIIb.

The cyclic sulfates of formula VIIa and VIIb are converted to the hydroxy azides
 (Scheme 3) of formula VIIIa and VIIIb by treatment with sodium azide in
 15 dimethylformamide followed by careful hydrolysis of the hemisulfate intermediates before
 aqueous work-up. (Gao, Sharpless, 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110:7538; Kim, Sharpless,
 1989, *Tetrahedron Lett.*, 30:655). The hydroxy azides of formula VIIIa and VIIIb are
 hydrolysed and reduced to the β -hydroxy- α -amino acids (not shown in Scheme 3),
 preferably hydrolysis with LiOH in THF followed by reduction with hydrogen sulfide,
 20 magnesium in methanol or organic phosphines by the Staudinger procedure. The β -
 hydroxy- α -amino acids in turn yield compounds of formula III upon treatment with
 cyanate and acid in aqueous media.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

37

(d) Compounds of the formula III in which Z = O and R4 is not H, especially specific stereoisomers thereof, may also be prepared as described for two of the four possible stereoisomers in Schemes 2 and 3. The compounds may be prepared by reacting the epoxides of formula V in Scheme 2 with an alcohol of formula R4-OH, yielding the alcohols Via. Subsequent conversion to the azides with phosphoazidate (Thompson, A. S. *et al*, 1993, J. Org. Chem. 58(22):5886-5888) yields the ether analogs of the azido esters VIIia in Scheme 3, which can be carried through to the final products as described under process (c). The radical R4 in alcohols R4-OH and the radicals R3, R5 and R6 in may be suitably protected. The protecting groups can be removed as a last step after the conversion to the hydantoin of formula III.

(e) Compounds of the formula III in which Z is S or NR2 and Y1 and/or Y2 is O, especially specific stereoisomers thereof, may also be prepared as described for two of the four possible stereoisomers in Schemes 2 and 3. The compounds may be synthesised by opening of the epoxides of formula V (Scheme2) with thiols R4-SH or amines R4-NH2 and thereafter subjected to analogous transformations as described for the alcohols VIIia and VIIib in Scheme 3. When amines of R4-NH2 are used, it may be necessary to N-protect the intermediate amino alcohols, especially when the radical R4 is a n-alkyl group.

(f) Compounds of the formula III in which X is S and Y1 and/or Y2 is O, especially specific stereoisomers thereof, may also be prepared as described for two of the four possible stereoisomers in Schemes 2 and 3. The compounds may be prepared by reacting the cyclic sulfates of formula VIIa or VIIb, or the α -hydroxy esters of formula VIa via their sulfonate esters, with thiourea and acid (1997, Japanese Patent number 09025273).

The propenoate derivatives of formula IV are widely accessible, eg from aldehydes and phosphonium or phosphonate derivatives of acetic acid via the Wittig or Horner-Emmons reaction (for example, van Heerden, P. S. *et al*, 1997, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(8):141-1146).

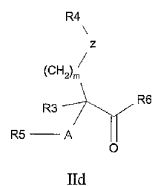
(g) Compounds of the formula III in which X=NR1 and R1=H may be prepared from reacting an appropriate substituted aldehyde or ketone of formula IId with ammonium

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

38

carbonate and potassium cyanide in aqueous alcohols at 50-100°C in a sealed vessel for 4-24h.



5

Preparations of some aldehydes or ketones of formula IIId are described in:

- Marte, A.-M. *et al*, Tetrahedron Lett., 1990, 31(18):2599-2602;
 Kren, V. *et al*, 1993, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 4:341-343;
 Schmittl, M. *et al*, 1990, Angew. Chem., 102(10):1174-1176;
 10 Chakraborty, R. *et al*, 1992, Synth. Commun., 22(11):1523;
 Harder, T. *et al*, 1994, Tetrahedron Lett., 35(40):7365-7368;
 Ruder, S. M., 1992, Tetrahedron. Lett., 33(9):2621 - 2624;
 Maeda, H. *et al*, 1997, Chem. Pharm. Bull., 45(11):1729-1733;
 Montana, J. G. *et al*, 1994, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 19:2289-2290;
 15 Davis, B. R. *et al*, 1992, Aust. J. Chem. 45(5):865 - 875.
- Some of the aldehydes or ketones are available through aldol reactions ($m=1$, $Z=O$):
- Mahrwald, R. *et al*, 1998, J. Am. Chem. Soc., 120(2):413-414;
 Auerbach, R. A., *et al*, 1988, Org. Synth., VI:692;
 Mukaiyama, T.; 1977, Angew. Chem., (Int. Ed.) 16;
 20 Shimizu, N. *et al*, 1983, Bull. Chem. Soc. Jpn., 56(12):853;
 Maruoka, K. *et al*, 1986, J. Am. Chem. Soc., 108(13):3827.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

39

Known preparation of compounds of formula IIa are listed in Table 1 below:

Table 1

Name (formyl 1 st , even when "non IUPAC")	CAS number
2-formyl-5-pyridin-3-yl furane	38588-49-7
2-formyl-5-pyridin-2-yl furane	55484-36-1
5-formyl-2-phenyl oxazole	92629-13-5
2-formyl-5-phenyl furane	13803-39-9
2-formyl-3-methyl-5-phenyl furane	160417-25-4
2-formyl-3-ethoxycarbonyl furane	50800-39
2-formyl-5-phenyl-3,4-oxadiazole	22816-01-9
2-formyl-5-phenyl oxazole	96829-89-9
2-formyl-4-chloro-5-phenyl oxazole	119344-57-9
2-formyl-4-chloro-2-pyridin-3-yl thiazole	131969-58-9
2-formyl-5-pyridin-3-yl thiophene	133531-43-8
2-formyl-5-pyridin-2-yl thiophene	132706-12-8
2-formyl-5-pyridin-4-yl thiophene	21346-36-1
5-formyl-2-phenyl thiazole	1011-40-1
5-formyl-4-chloro-2-phenyl thiazole	108263-77-0
5-formyl-4-methyl-2-phenyl thiazole	55327-23-6
2-formyl-5-phenyl thiophene	19163-21-4
2-formyl-3-methyl-5-phenyl thiophene	1604417-30-1
4-formyl-2-pyridin-2-yl imidazole	279251-08-0
2-formyl-1-methyl-5-pyridin-3-yl pyrrole	3614-77-5
4-formyl-2-pyridin-3-yl imidazole	279251-09-1
4-formyl-2-pyridin-4-yl 1,3,4-triazole	42786-73-2
4-formyl-2-pyridin-4-yl imidazole	279251-10-4
4-formyl-5-methoxy-5-phenyl thiazole	73725-36-7
4-formyl-5-ethoxycarbonyl-5-phenyl thiazole	88469-73-2
4-formyl-5-ethoxycarbonyl-5-phenyl oxazole	189271-85-0

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

40

2-formyl-3-methyl-5-phenyl 1,3,4-triazole	89060-36-6
4-formyl-1-methyl-2-phenyl imidazole	94938-02-0
5-formyl-1-methyl-2-phenyl imidazole	94938-03-1
4-formyl-1-butyl-2-phenyl imidazole	198066-02-3
4-formyl-1-propyl-2-phenyl imidazole	75378-63-1
5-formyl-1-butyl-2-phenyl imidazole	198065-92-8
2-formyl-1-methyl-4-phenyl imidazole	123511-51-3
4-formyl-2-phenyl-5-methyl oxazole	70170-23-9
2-formyl-5-phenyl 1,3,4-triazole	26899-64-9
4-formyl-2-phenyl-5-chloro imidazole	60367-52-4
4-formyl-2-phenyl imidazole	68282-47-3
4-formyl-2-phenyl-5-methyl imidazole	68282-50-8
2-formyl-1-methyl-5-phenyl 1,3,4-triazole	219600-03-0
2-formyl-4-phenyl imidazole	56248-10-3
2-formyl-1-methyl-4-phenyl imidazole	118469-06-0
2-formyl-5-phenyl pyrazole	52179-74-5
2-formyl-3-methyl-5-phenyl pyrazole	160417-28-7
2-formyl-3-ethoxycarbonyl-5-phenyl pyrazole	63202-77-7
2-formyl-5-morpholin-1-yl furane	3680-96-4
2-formyl-5-piperidin-1-yl furane	22868-60-6
2-formyl-5-cyclohexyl furane	14174-51-7
2-formyl-3-methyl-5-cyclohexyl furane	160417-27-6

(h) Compounds of the formula III may also be synthesized according to Scheme 4 below. Suitable target compounds include the substituted 5-(biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-imidazolidine-2,4-dione series and the substituted 5-[4-phenoxy-phenyl]-hydroxy-methyl-imidazolidine-2,4-dione series.

The key reaction is the aldol condensation (Method C) that forms the target compounds. The synthetic intermediates in this reaction are the 5-hydantoin, made from

WO 02/074750

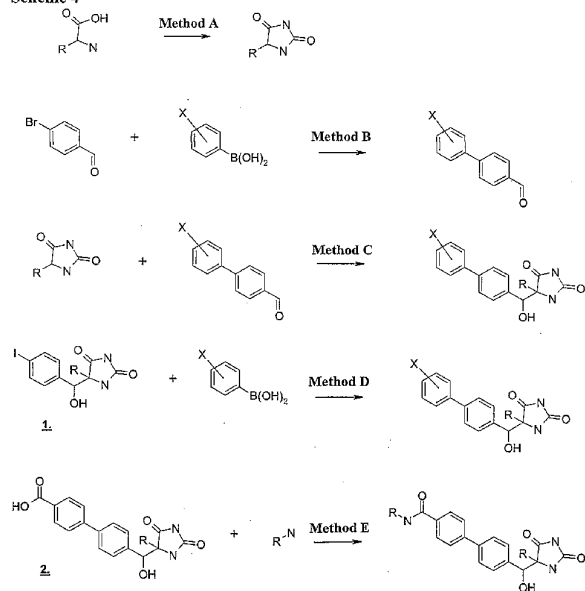
PCT/SE02/00475

41

amino acids (Method A), and the aldehydes prepared through a Suzuki coupling (Method B) in a conventional manner. Method C also produces compounds 1 and 2, which may be utilized for further transformations, a Suzuki coupling (Method D) and amide coupling (Method E).

5 The aldol condensation gives a diastereomeric mixture. The racemates are isolated by chromatography or in some cases by crystallization. The enantiomers may be resolved by chiral chromatography.

Scheme 4



10

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

42

The metalloproteinase inhibitor compounds may be evaluated for example in the following assays:

5 Isolated Enzyme Assays

Matrix Metalloproteinase family including for example MMP12, MMP13.

Recombinant human MMP12 catalytic domain may be expressed and purified as described by Parkar A.A. *et al.*, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. The
 10 purified enzyme can be used to monitor inhibitors of activity as follows: MMP12 (50 ng/ml final concentration) is incubated for 30 minutes at RT in assay buffer (0.1M Tris-HCl, pH 7.3 containing 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.040 mM ZnCl and 0.05% (w/v) Brij 35) using the synthetic substrate Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ in the presence or absence of inhibitors. Activity is determined by measuring the fluorescence at λ_{ex}
 15 328nm and λ_{em} 393nm. Percent inhibition is calculated as follows: % Inhibition is equal to the $[\text{Fluorescence}_{\text{plus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$ divided by the $[\text{Fluorescence}_{\text{minus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$.

Recombinant human proMMP13 may be expressed and purified as described by Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)].
 20 The purified enzyme can be used to monitor inhibitors of activity as follows: purified proMMP13 is activated using 1mM amino phenyl mercuric acid (APMA), 20 hours at 21°C; the activated MMP13 (11.25ng per assay) is incubated for 4-5 hours at 35°C in assay buffer (0.1M Tris-HCl, pH 7.5 containing 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl and 0.05% (w/v) Brij 35) using the synthetic substrate 7-methoxycoumarin-4-
 25 yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala.Arg.NH₂ in the presence or absence of inhibitors. Activity is determined by measuring the fluorescence at λ_{ex} 328nm and λ_{em} 393nm. Percent inhibition is calculated as follows: % Inhibition is equal to the $[\text{Fluorescence}_{\text{plus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$ divided by the $[\text{Fluorescence}_{\text{minus inhibitor}} - \text{Fluorescence}_{\text{background}}]$.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

43

A similar protocol can be used for other expressed and purified pro MMPs using substrates and buffers conditions optimal for the particular MMP, for instance as described in C. Graham Knight *et al.*, (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266.

5

Adamalysin family including for example TNF convertase

The ability of the compounds to inhibit proTNF α convertase enzyme may be assessed using a partially purified, isolated enzyme assay, the enzyme being obtained from the membranes of THP-1 as described by K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220.

- 10 The purified enzyme activity and inhibition thereof is determined by incubating the partially purified enzyme in the presence or absence of test compounds using the substrate 4',5'-Dimethoxy-fluoresceinyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-yl)-fluorescein)-NH₂ in assay buffer (50mM Tris HCl, pH 7.4 containing 0.1% (w/v) Triton X-100 and 2mM CaCl₂), at 26°C for 18 hours. The amount of inhibition
- 15 is determined as for MMP13 except λ_{ex} 490nm and λ_{em} 530nm were used. The substrate was synthesised as follows. The peptidic part of the substrate was assembled on Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrene resin either manually or on an automated peptide synthesiser by standard methods involving the use of Fmoc-amino acids and O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) as coupling agent with at
- 20 least a 4- or 5-fold excess of Fmoc-amino acid and HBTU. Ser¹ and Pro² were double-coupled. The following side chain protection strategy was employed; Ser¹(But), Gln³(Trityl), Arg^{8,12}(Pmc or Pbf), Ser^{9,10,11}(Trityl), Cys¹³(Trityl). Following assembly, the N-terminal Fmoc-protecting group was removed by treating the Fmoc-peptidyl-resin with in DMF. The amino-peptidyl-resin so obtained was acylated by treatment for 1.5-2hr at
- 25 70°C with 1.5-2 equivalents of 4',5'-dimethoxy-fluorescein-4(5)-carboxylic acid [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161] which had been preactivated with diisopropylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole in DMF]. The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was then simultaneously deprotected and cleaved from the resin by treatment with trifluoroacetic acid containing 5% each of water and triethylsilane.
- 30 The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was isolated by evaporation, trituration with diethyl ether and filtration. The isolated peptide was reacted with 4-(N-maleimido)-fluorescein in

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

44

DMF containing diisopropylethylamine, the product purified by RP-HPLC and finally isolated by freeze-drying from aqueous acetic acid. The product was characterised by MALDI-TOF MS and amino acid analysis.

5

Natural Substrates

The activity of the compounds of the invention as inhibitors of aggrecan degradation may be assayed using methods for example based on the disclosures of E. C. Arner *et al.*, (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 and the antibodies described therein. The potency of compounds to act as inhibitors against collagenases can be determined as described by T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

15

Inhibition of metalloproteinase activity in cell/tissue based activity

Test as an agent to inhibit membrane sheddases such as TNF convertase

The ability of the compounds of this invention to inhibit the cellular processing of TNF α production may be assessed in THP-1 cells using an ELISA to detect released TNF essentially as described K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. In a similar fashion the processing or shedding of other membrane molecules such as those described in N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279 may be tested using appropriate cell lines and with suitable antibodies to detect the shed protein.

25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

45

Test as an agent to inhibit cell based invasion

The ability of the compound of this invention to inhibit the migration of cells in an invasion assay may be determined as described in A. Albini *et al.*, (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

5

Test as an agent to inhibit whole blood TNF sheddase activity

The ability of the compounds of this invention to inhibit TNF α production is assessed in a human whole blood assay where LPS is used to stimulate the release of TNF α .

- 10 Heparinized (10Units/ml) human blood obtained from volunteers is diluted 1:5 with medium (RPMI1640 + bicarbonate, penicillin, streptomycin and glutamine) and incubated (160 μ l) with 20 μ l of test compound (triplicates), in DMSO or appropriate vehicle, for 30 min at 37°C in a humidified (5%CO₂/95%air) incubator, prior to addition of 20 μ l LPS (E. coli. 0111:B4; final concentration 10 μ g/ml). Each assay includes controls of diluted blood
- 15 incubated with medium alone (6 wells/plate) or a known TNF α inhibitor as standard. The plates are then incubated for 6 hours at 37°C (humidified incubator), centrifuged (2000rpm for 10 min; 4°C), plasma harvested (50-100 μ l) and stored in 96 well plates at -70°C before subsequent analysis for TNF α concentration by ELISA.

20

Test as an agent to inhibit in vitro cartilage degradation

The ability of the compounds of this invention to inhibit the degradation of the aggrecan or collagen components of cartilage can be assessed essentially as described by K. M. Bottomley *et al.*, (1997) Biochem J. 323:483-488.

25

Pharmacodynamic test

- To evaluate the clearance properties and bioavailability of the compounds of this invention an ex vivo pharmacodynamic test is employed which utilises the synthetic
- 30 substrate assays above or alternatively HPLC or Mass spectrometric analysis. This is a generic test which can be used to estimate the clearance rate of compounds across a range

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

46

of species. Animals (e.g. rats, marmosets) are dosed iv or po with a soluble formulation of compound (such as 20% w/v DMSO, 60% w/v PEG400) and at subsequent time points (e.g. 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 mins) the blood samples are taken from an appropriate vessel into 10U heparin. Plasma fractions are obtained following centrifugation and the plasma proteins precipitated with acetonitrile (80% w/v final concentration). After 30 mins at -20°C the plasma proteins are sedimented by centrifugation and the supernatant fraction is evaporated to dryness using a Savant speed vac. The sediment is reconstituted in assay buffer and subsequently analysed for compound content using the synthetic substrate assay. Briefly, a compound concentration-response curve is constructed for the compound undergoing evaluation. Serial dilutions of the reconstituted plasma extracts are assessed for activity and the amount of compound present in the original plasma sample is calculated using the concentration-response curve taking into account the total plasma dilution factor.

In vivo assessment

Test as an anti-TNF agent

The ability of the compounds of this invention as *ex vivo* TNF α inhibitors is assessed in the rat. Briefly, groups of male Wistar Alderley Park (AP) rats (180-210g) are dosed with compound (6 rats) or drug vehicle (10 rats) by the appropriate route e.g. peroral (p.o.), intraperitoneal (i.p.), subcutaneous (s.c.). Ninety minutes later rats are sacrificed using a rising concentration of CO₂ and bled out via the posterior vena cavae into 5 Units of sodium heparin/ml blood. Blood samples are immediately placed on ice and centrifuged at 2000 rpm for 10 min at 4°C and the harvested plasmas frozen at -20°C for subsequent assay of their effect on TNF α production by LPS-stimulated human blood. The rat plasma samples are thawed and 175 μ l of each sample are added to a set format pattern in a 96U well plate. Fifty μ l of heparinized human blood is then added to each well, mixed and the plate is incubated for 30 min at 37°C (humidified incubator). LPS (25 μ l; final concentration 10 μ g/ml) is added to the wells and incubation continued for a further 5.5 hours. Control wells are incubated with 25 μ l of medium alone. Plates are then centrifuged

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

47

for 10 min at 2000 rpm and 200µl of the supernatants are transferred to a 96 well plate and frozen at -20°C for subsequent analysis of TNF concentration by ELISA.

Data analysis by dedicated software calculates for each compound/dose:

$$\text{Percent inhibition of TNF}\alpha = \frac{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)} - \text{Mean TNF}\alpha \text{ (Treated)}}{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)}} \times 100$$

Test as an anti-arthritis agent

Activity of a compound as an anti-arthritis is tested in the collagen-induced arthritis (CIA) as defined by D. E. Trentham *et al.*, (1977) J. Exp. Med. 146:857. In this model acid soluble native type II collagen causes polyarthritis in rats when administered in Freund's incomplete adjuvant. Similar conditions can be used to induce arthritis in mice and primates.

Test as an anti-cancer agent

Activity of a compound as an anti-cancer agent may be assessed essentially as described in I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439, using for example the B16 cell line (described in B. Hibner *et al.*, Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam June 16 – 19 1998).

Test as an anti-emphysema agent

Activity of a compound as an anti-emphysema agent may be assessed essentially as described in Hautamaki *et al* (1997) Science, 277: 2002.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

48

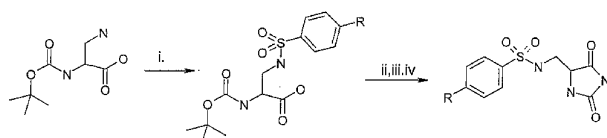
The invention will now be illustrated but not limited by the following Examples:

General analytical methods: ^1H -NMR spectra were recorded on either a Varian *Unity/Inova* 400MHz or Varian *Mercury-VX* 300MHz instrument. The central solvent peak of chloroform-*d* (δ_{H} 7.27 ppm), dimethylsulfoxide-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm) or methanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31 ppm) were used as internal references. Low resolution mass spectra were obtained on a Agilent 1100 LC-MS system equipped with an APCI ionization chamber.

EXAMPLE 1

N-{[(4*S*)-2,5-dioximidazolidinyl]methyl}-4-(4-fluorophenoxy) benzenesulfonamide

and
N-{[(4*S*)-2,5-dioximidazolidinyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamide



i $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ii HCl /dioxane iii KCNO iv wt. HCl , 100°C

R = 4-fluorophenoxy or R = phenyl

To the stirred solution of N- α -BOC-(*S*)-diaminopropionic acid (100 mg, 0.5 mmol) in 2.5 ml water containing 0.04g (0.55 mmol) of sodium carbonate was added the soln. of the sulfonyl chloride (0.5 mmol) in 2.5 ml of dioxane. The solution was stirred overnight at room temperature, distributed between ethyl acetate (10 ml) and ca 20% citric acid (10 ml), the water phase was three times reextracted with ethyl acetate, organic extract was washed with brine, dried, evaporated and the residue was treated with 4N HCl in dioxane. The mixture was stirred for 20 min, evaporated and dried in vacuo for 4 hrs at 40°C . Then, the residue was quenched with 3ml of water solution of sodium carbonate (0.08g,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

49

0.85 mmol) and 0.9 g (1.1 mmol) of potassium cyanate was added and the mixture was stirred for 4 hrs at 100 C. After this period, 1 ml of conc. HCl was added, stirred for 1 hr at the same temperature and then allowed to stand at room temperature overnight. The crystals were filtered, washed with dist. water and dried in vacuo (recrystallised from wt. ethanol if necessary)

N-{[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methyl}-4-(4-fluorophenoxy) benzenesulfonamide
MS:m/z=380.1

N-{[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methyl}[1,1'-biphenyl]-4-sulfonamide
MS:m/z=346.1
1H NMR:(DMSO): 3.00 m (1.5H), 3.10m (0.6H), (CH₂), 4.10 m (1H, CH), 7.5 m (3H), 7.70d (2H), 7.4 s (4H).

EXAMPLE 2

Compounds of formula II were prepared wherein Y1 is O, Y2 is O, X is NR1, R1 is H, R2 is H, m is 1, R3 is H, R4 is H, Z is SO₂N(R6), R6 is H, (C1-4)alkyl, methylbenzyl, or methylpyridyl, A is a direct bond, and R5 varies.

The syntheses were performed in parallel on 20-well plate manually operated.

The amino acid (20 um) was dissolved in 5 ml water containing 6.36 mg (60 um) of sodium carbonate. 0.5 ml of the solution was pipetted to each well, followed by 0.5 ml of dioxane solution containing 20 um of corresponding sulfonyl chloride. The reaction mixture was shaken for 18 hrs at room temperature, diluted with 2 ml of methanol and treated with 20 mg of Lewatite S100 in each well (acid form) for 5 min. Then all reaction mixtures were filtered, evaporated in vacuo and the evaporate was treated with 1 ml of 4 N HCl in dioxane for 30 min, evaporated in vacuo and 0.5 ml of 0.5 M wt. solution of potassium cyanate was added and heated to 100°C for 3 hrs. Then 10 mg of Lewatite S100 (acid form) was added to each well after being cooled to room temperature, followed by 2 ml of methanol, evaporated in vacuo and treated with trifluoroacetic acid at 80°C for 2 hrs. After being evaporated, the residue was purified by flash chromatography on silica

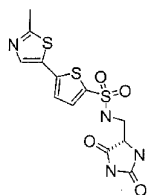
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

50

using ethyl acetate-methanol gradient (up to 10% MeOH). The purity and mol.weight was monitored by HPLC-MS. Yields : 0.5-1 mg per each well.

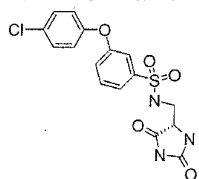
5-(2-Methyl-thiazol-5-yl)-thiophene-2-sulfonic acid (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-amide



5

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 373.4$ (m/z)

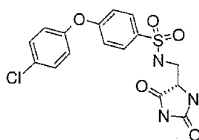
3-(4-Chloro-phenoxy)-N-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide



10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z)

4-(4-Chloro-phenoxy)-N-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide



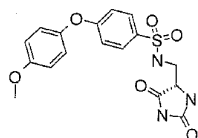
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

51

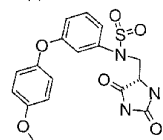
N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 392.6(m/z)$

5

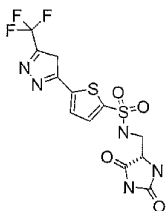
N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-3-(4-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 392.6(m/z)$

5-(5-Trifluoromethyl-*H*-pyrazol-3-yl)-thiophene-2-sulfonic acid (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-amide

10



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 410.4(m/z)$

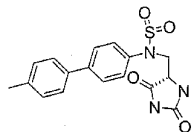
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

52

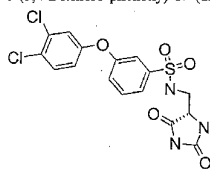
N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-tolyloxy-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4(m/z)$

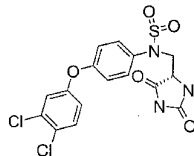
5

3-(3,4-Dichloro-phenoxy)-*N*-(dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.6(m/z)$

10 4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide



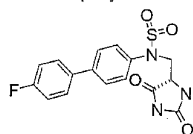
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.6(m/z)$

WO 02/074750

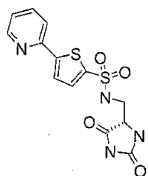
PCT/SE02/00475

53

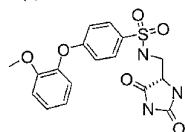
4'-Fluoro-biphenyl-4-sulfonic acid (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-amide

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 364.4(m/z)$

5 5-Pyridin-2-yl-thiophene-2-sulfonic acid (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-amide

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 353.4(m/z)$

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(2-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



10

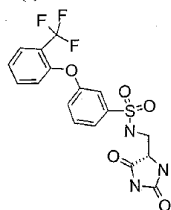
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 392.5(m/z)$

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

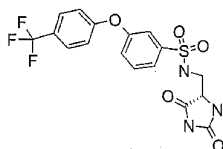
54

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-3-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



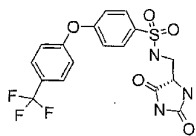
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-3-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

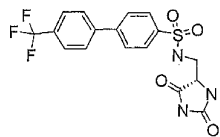
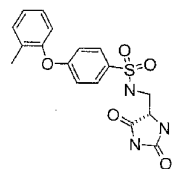
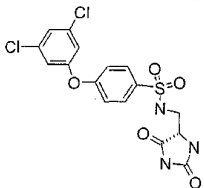
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

55

4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-sulfonic acid (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-amide

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 414.4$ (m/z)5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-*o*-tolyloxy-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)4-(3,5-Dichloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide

10

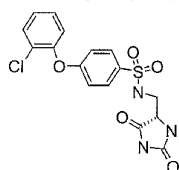
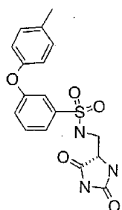
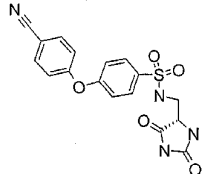
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 431.3$ (m/z)

15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

56

4-(2-Chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z)5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-3-*p*-tolxyloxy-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)4-(4-Cyano-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide

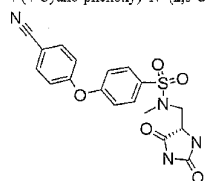
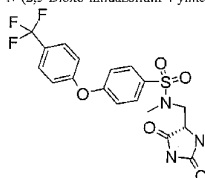
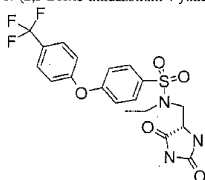
10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 387.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

57

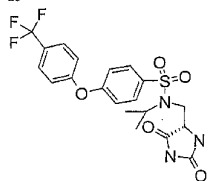
4-(4-Cyano-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 401.4$ (m/z)5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 444.4$ (m/z)10 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 458.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

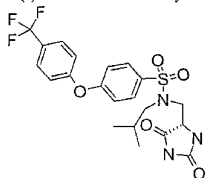
58

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-isopropyl-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



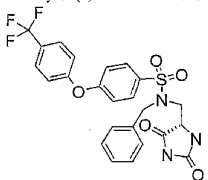
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 472.4$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-isobutyl-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 486.5$ (m/z)

N-Benzyl-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzenesulfonamide



10

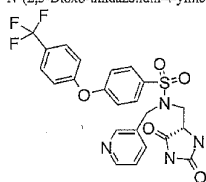
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 520.5$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

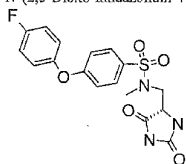
59

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-pyridin-3-ylmethyl-4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzene



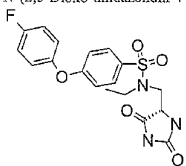
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 521.5$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-fluoro-phenoxy)-*N*-methyl-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 394.4$ (m/z)

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonamide



10 LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 408.4$ (m/z)

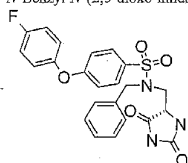
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

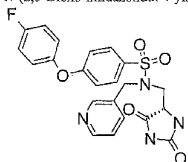
60

N-Benzyl-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonamide



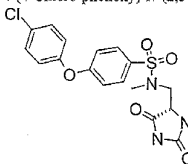
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 470.5$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-fluoro-phenoxy)-*N*-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 471.5$ (m/z)

4-(4-Chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-benzenesulfonamide



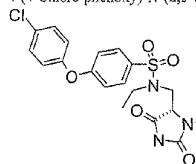
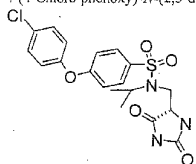
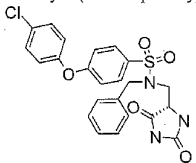
10 LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 410.5$ (m/z)

15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

61

4-(4-Chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 424.88$ (m/z)5 4-(4-Chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-isopropyl-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 424.88$ (m/z)10 *N*-Benzyl-4-(4-chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 486.9$ (m/z)

15

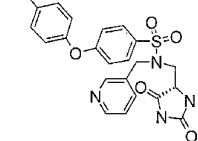
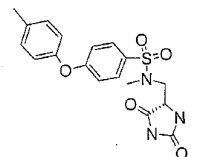
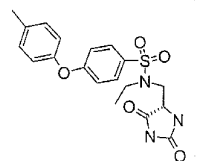
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

62

4-(4-Chloro-phenoxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide

de

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 487.9$ (m/z)5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-4-*p*-tolylloxy-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 390.4$ (m/z)10 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-*p*-tolylloxy-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 404.5$ (m/z)

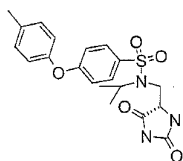
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

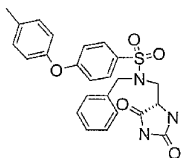
63

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-isopropyl-4-*p*-tolylloxy-benzenesulfonamide



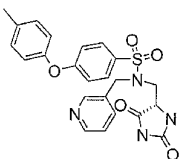
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 418.5$ (m/z)

5 *N*-Benzyl-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-*p*-tolylloxy-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 466.5$ (m/z)

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-pyridin-3-ylmethyl-4-*p*-tolylloxy-benzenesulfonamide



10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 467.5$ (m/z)

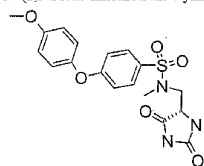
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

64

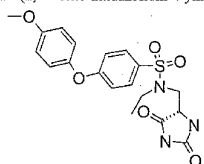
N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-methoxy-phenoxy)-*N*-methyl-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 406.5$ (m/z)

5

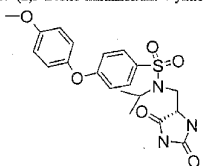
N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(4-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z)

10

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-isopropyl-4-(4-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 433.5$ (m/z)

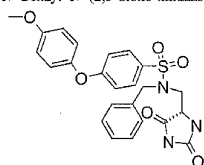
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

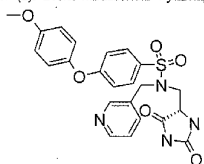
65

N-Benzyl-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-methoxy-phenoxy)-benzenesulfonamide



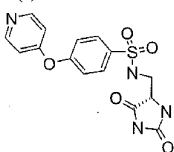
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 482.5$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(4-methoxy-phenoxy)-*N*-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonam



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 483.5$ (m/z)

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide



10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 363.5$ (m/z)

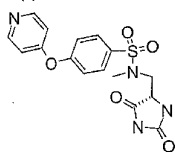
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

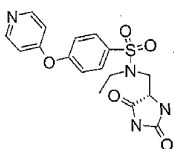
66

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide



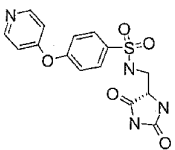
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 377.4$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 363.4$ (m/z)

10 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 363.5$ (m/z)

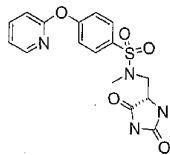
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

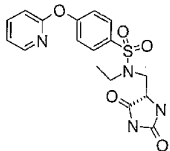
67

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide



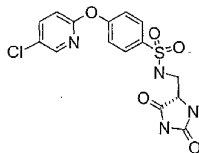
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)

5 *N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 391.4$ (m/z)

4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide



10

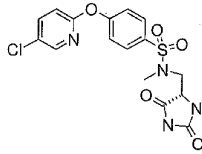
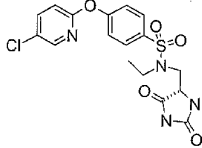
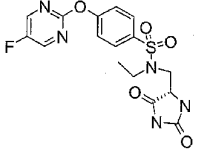
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 397.8$ (m/z)

15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

68

4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-methyl-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 410.8$ (m/z)5 4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-*N*-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-benzenesulfonamideLC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 425.8$ (m/z)*N*-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-*N*-ethyl-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-benzenesulfonamide

10

LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 409.8$ (m/z)

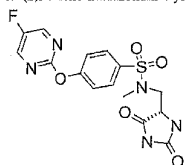
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

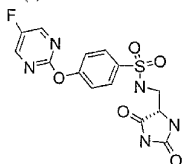
69

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-*N*-methyl-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.4$ (m/z)

N-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-4-(5-fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-benzenesulfonamide



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 382.4$ (m/z)

10

EXAMPLE 3

Compounds were prepared according to Scheme 2 as shown in the description above for compounds of formula II.

15 (a) Preparation of starting materials (aldehydes or ketones)

Aldehydes were prepared according to the procedure described by *Fehrentz JA and Castro B*, *Synthesis*, 676, (1983). Ketones were prepared according to the procedure described by *Nahm S and Weinreb SM*, *Tetrahedron Lett.* **22**, 3815, (1981).

20

WO 02/074750

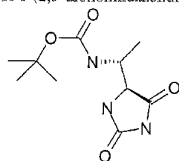
PCT/SE02/00475

70

(b) Preparation of intermediate hydantoins

The aldehyde or ketone (5 mmol) was dissolved in 50% water ethanol (10 ml) and 0.55 g (10 mmol) of sodium cyanide and 2.7 g (25 mmol) of ammonium carbonate was added and the mixture was heated in the sealed tube to 80°C for 6 hrs. Then it was cooled, pH was adjusted to 4 and it was evaporated in vacuo. The residue was distributed between water (10 ml) and ethyl acetate and water phase was 3-times re-extracted with ethyl acetate, then evaporated and diastereoisomers were separated by silica chromatography (grad. TBME-methanol 0-10% MeOH). The following hydantoins were prepared.

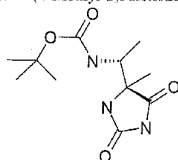
R-1-(2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl carbamic acid *tert.* butylester



LC-MS(APCI):) $M^+ + H^+$ = 244.4 ,) $M^+ - 56$ (isobutylene) 188.6,) $M^+ - BOC$ = 144.4 (main peak)

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 1.23d (3H), 1.45s (9.1H), 4.36m (1.1H), 5.30bs (1.1H), 10.1bs (1.3H)

R-1-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)ethyl carbamic acid



LC-MS(APCI):) $M^+ + H^+$ = 258.3 ,) $M^+ - 56$ (-isobutylene) 202.3,) $M^+ - BOC$ = 158.3 (main peak)

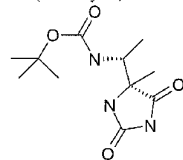
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

71

H-NMR (CDCl₃, ppm): 1.22d (3H), 1.44s (9.2H), 1.58s (3.1H), 3.95m (0.9H), 5.5bs (1.5H), 7.9bs (0.8H)

R-1-(4-Methyl-2,5-dioxoimidazolin-4-R-yl)ethyl carbamoic acid *tert*-butylester

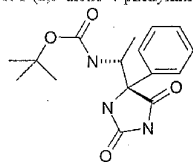


5 LC-MS(APCI):) M⁺+ H⁺=258.3 ,) M⁺-56 (-isobutylene) 202.3,) M⁺-BOC=158.3 (main peak)

H-NMR (CDCl₃, ppm): 1.29d (3H), 1.54s (9.1H), 1.50s (2.95H), 4.25m (1.1H), 5.5bs (1.8H), 7.9bs (0.6H)

10

R-1-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-S-yl)-ethyl carbamoic acid *tert*-butyl ester



LC-MS(APCI):) M⁺+ H⁺=320.3) M⁺-56 (-isobutylene) 264.3,) M⁺-BOC=230.3 (main peak)

15 H-NMR (CDCl₃, ppm): 1.31d (3H), 1.35s (9.2H), 4.65m (0.9H), 6.10 d (0.94H), 7.25m (3.2H), 7.60d (2.05H)

tert-butyl (2S)-2-[(4R)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

LC-MS: M⁺+ H⁺=170.0 (M⁺-BOC)

20 NMR: (CDCl₃, ppm): 1.26 s (9H), 1.7-1.9m (3.37H), 2.1-2.2m (0.84H), 3.35-3.44m (1.82H),

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

72

4.1 bs (1.1H),

tert-butyl (2S)-2-[(4S)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)

5 H-NMR: (CDCl₃, ppm): 1.27 s (9H), 1.65-2.0 m (broad), (4.47H), 3.55m (1.15H), 3.62m (0.55H), 4.4 m (0.87H),

tert-butyl (2R)-2-[(4S)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)

10 H-NMR: (CDCl₃, ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6 m (1.12H), 3.8m (0.78H), 3.6m (1.1H),

tert-butyl (2R)-2-[(4R)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)

15 H-NMR: (CDCl₃, ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6 m (1.12H), 3.8m (0.78H), 3.6m (1.1H),

tert-butyl (2R)-2-[(4S)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

LC-MS: $M^+ + H^+ = 183.1$ (M^+ -BOC)

20 H-NMR: (CDCl₃, ppm): 1.4 s (9H), 1.50s (3.2H), 1.65-2.1m (broad) 4.20H, 3.4 m (1.1H), 3.5bs (0.78H), 4.4m (0.94H),

Deprotection of BOC protected hydantoins was performed via 40% trifluoroacetic acid in DCM and the final compound 5-(1-aminoethyl) 5-alkyl imidazoline-2,4 dione

25 trifluoroacetate was precipitated by ether after evaporated to dryness.

R-5-(S-1-aminoethyl)-imidazoline-2,4-dione trifluoroacetate

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 144.2$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

73

R-5-(1-aminoethyl)-5-S-methyl imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 158.2$ (m/z)

R-5-(1-aminoethyl)-5-R-methyl imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
 5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 158.2$ (m/z)

R-5-(1-aminoethyl)-5-S-phenylimidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 220.3$ (m/z)
 (5R)-5-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate
 10 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)
 (5R)-5-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]imidazolidine-2,4-dione
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)

(5R)-5-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]imidazolidine-2,4-dione
 15 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)

(5S)-5-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]imidazolidine-2,4-dione
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)
 (5S)-5-methyl-5-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]imidazolidine-2,4-dione
 20 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 183.21$ (m/z)

(c) Preparation of hydantoins of formula II

Synthesis was performed in parallel, on 20 well plates, manually operated.

25 Each well was charged by ca 7.5 μ mol of the corresponding sulfonyl chloride in 0.5 ml of DCM, followed by ca 15-20 μ mol of the 5-(1-aminoethyl) 5-alkyl imidazoline-2,4-dione trifluoroacetate in 0.5 ml DCM (small amount of DMF added if necessary for complete dissolution) and 10 mg of the diethylaminomethyl polystyrene resin was added. The mixture was shaken overnight, filtered through 200 mg of silica gel (washed with 3-5 ml of

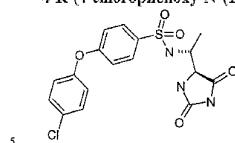
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

74

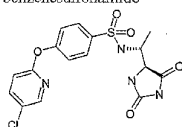
ethyl acetate and the purity was monitored by LC-MS. The solutions were evaporated to dryness to afford all expected compounds in sufficient purity.

4-R-(4-chlorophenoxy-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



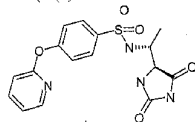
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 411.1$ (m/z)

10 4-R-(5-chloropyridin-2-oxy)-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 412.1$ (m/z)

15 R-N-(1-(2,5-dioxoimidazolidin-8-yl) ethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide



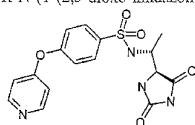
LC-MS(APCI): $M^+ + 2 H^+ = 378.9$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

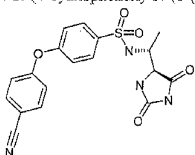
75

R-N-(1-(2,5-dioxoimidazolidin-S-4-yl) ethyl)-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 378.9$ (m/z)

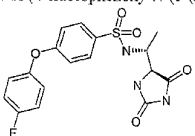
5

4-R-(4-cyanophenoxy)-N-(1-(2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 401.5$ (m/z)

10

4-R-(4-fluorophenoxy)-N-(1-(2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 394.3$ (m/z)

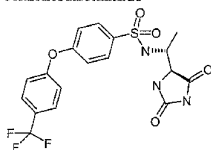
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

76

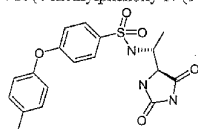
4-R-(4-trifluoromethylphenoxy-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 444.4$ (m/z)

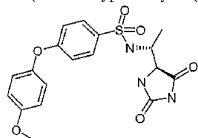
5

4-R-(4-methylphenoxy-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 389.43$ (m/z)

10 4-R-(4-methoxyphenoxy-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



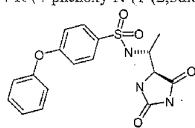
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 406.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

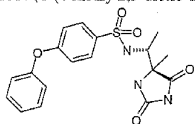
77

4-R-(4-phenoxy-N-(1-(2,5-dioxoimidazolin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 376.2$ (m/z)

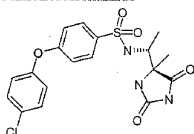
5

R-N-(1-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-S-yl)-ethyl-4-phenoxybenzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.4$ (m/z)

10

4-(4-Chlorophenoxy-N-(1-(4-S-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl benzenesulfonamide

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 423.4$ (m/z)

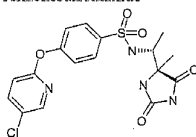
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

78

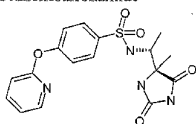
4-(5-chloropyridyl-2-oxy)-N-(1-(4-S-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 424.4$ (m/z)

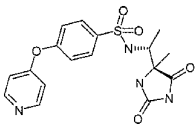
5

N-(1-(4-S-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)
benzenesulfonamide



10 LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z)

N-(1-(4-S-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)
benzenesulfonamide



15

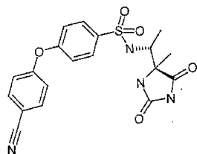
LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

79

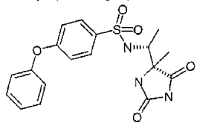
4-(4-cyanophenoxy)-N-(1-(4-S-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 415.4$ (m/z)

5

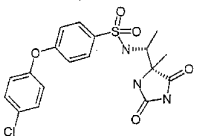
R-N-(1-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)-4-phenoxybenzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.4$ (m/z)

10

4-(4-Chlorophenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)benzenesulfonamide



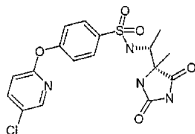
15 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 423.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

80

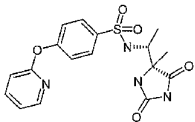
4-(5-chloropyridyl-2-oxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 424.4$ (m/z)

5

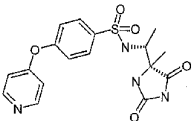
N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-R-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z)

10

N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-R-yl)-ethyl)-4-(pyridin-2-yloxy)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (m/z)

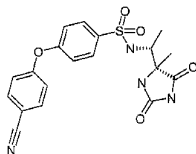
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

81

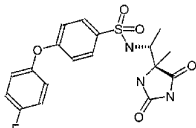
4-(4-cyanophenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 415.4$ (m/z)

5

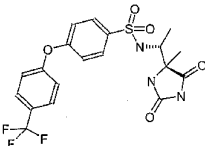
4-(4-fluorophenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 407.4$ (m/z)

10

4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



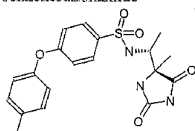
15 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 458.4$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

82

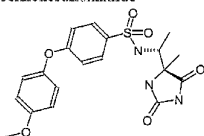
4-(4-Methylphenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 404.5$ (m/z)

5

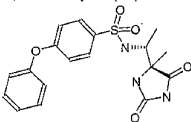
4-(4-Methoxyphenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z)

10

4-(4-Phenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-S-yl)-ethyl) benzenesulfonamide



15

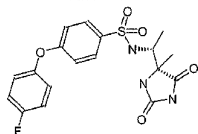
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.5$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

83

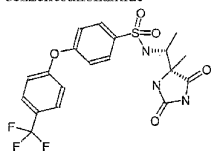
4-(4-fluorophenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 407.4$ (m/z)

5

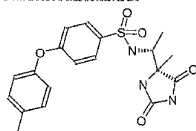
4-(4-trifluoromethylphenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 458.4$ (m/z)

10

15 4-(4-Methylphenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



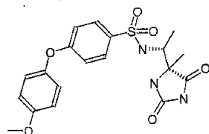
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 404.5$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

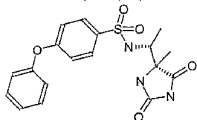
84

4-(4-Methoxyphenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl
benzenesulfonamide



5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z)

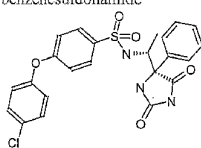
4-(4-Phenoxy)-N-(1-(4-R-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-ethyl)benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.5$ (m/z)

10

15 4-(4-Chlorophenoxy)-N-(1-(2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



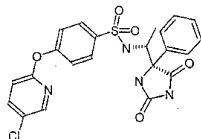
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 486.8$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

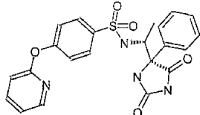
85

4-(5-chloropyridin-2-yloxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-R-yl)-ethyl)benzenesulfonamide



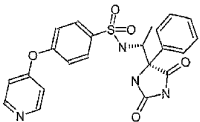
5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 487.8$ (m/z)

N-(1-S-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-R-yl)-ethyl-4-(pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonamide



10 LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (m/z)

15 N-(1-S-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-R-yl)-ethyl-4-(pyridin-4-yloxy)-benzenesulfonamide



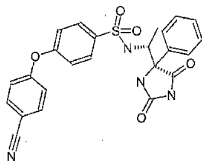
LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

86

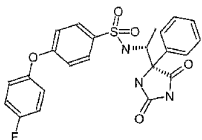
4-(4-Cyanophenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 477.6$ (m/z)

5

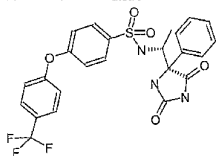
4-(4-Fluorophenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 470.5$ (m/z)

10

4-(4-Trifluoromethylphenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



15

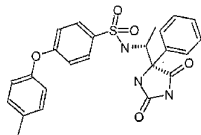
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 519.1$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

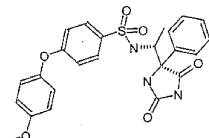
87

4-(4-Methylphenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



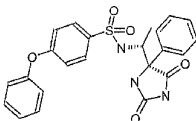
5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 466.4$ (m/z)

4-(4-Methoxyphenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



10 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 482.4$ (m/z)

4-(4-Phenoxy)-N-(1-((2,5-dioxo-4-S-phenyl-imidazolidin-4-R-yl)-ethyl)
benzenesulfonamide



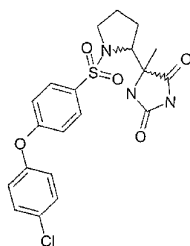
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 452.5$ (m/z)

WO 02/074750

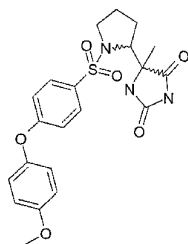
PCT/SE02/00475

88

5-(1-([4-(4-chlorophenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 450.5$ (m/z)

5-(1-([4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

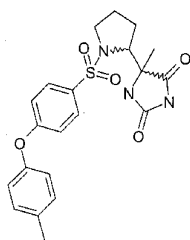
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 446.2$ (m/z)

WO 02/074750

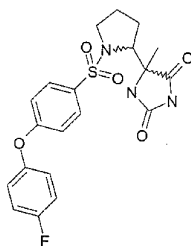
PCT/SE02/00475

89

5-(1-[[4-(4-methylphenoxy)phenyl]sulfonyl]pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 430.1$ (m/z)

5-(1-[[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]sulfonyl]pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

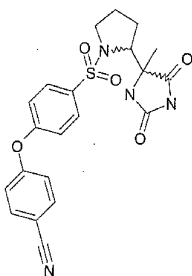
5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 434.1$ (m/z)

WO 02/074750

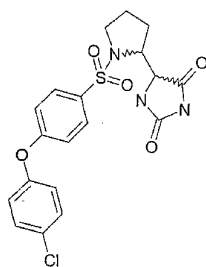
PCT/SE02/00475

90

(1-[[4-(4-cyanophenoxy)phenyl]sulfonyl]pyrrolidin-2-yl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 441.1$ (m/z)

5-[[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]sulfonyl]pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-2,4-dione



5

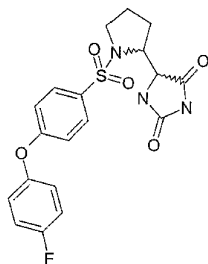
LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 436.1$ (m/z)

WO 02/074750

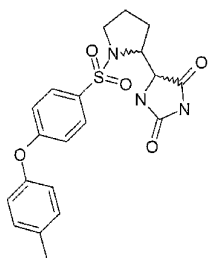
PCT/SE02/00475

91

5-(1-([4-(4-fluorophenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.1$ (m/z)

5-(1-([4-(4-methylphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-2,4-dione

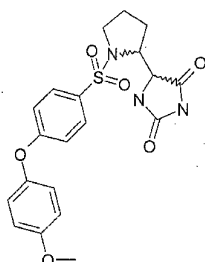
5 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 416.1$ (m/z)

WO 02/074750

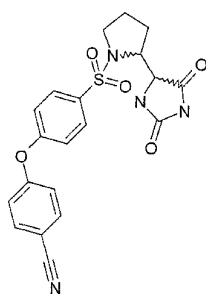
PCT/SE02/00475

92

5-(1-([4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 432.1$ (m/z)

5-(1-([4-(4-cyanophenoxy)phenyl]sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)imidazolidine-2,4-dione



5

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 427.1$ (m/z)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

93

EXAMPLE 4

[(4*R*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride, [(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride or [(*R*)-2,5-Dioxoimidazolidinyl]-methanesulfonyl chloride was reacted with the appropriate primary or secondary amine to
5 give the compounds listed below. All the amines employed are commercially available.

Sulfonyl chloride (0.060 mmoles), amine (0.060 mmoles), triethylamine (0.0084 mL, 0.060 mmoles) in dry tetrahydrofuran (0.70 mL) were stirred at room temperature over night.
10 Polystyrene methylisocyanate (0.025 g, 0.030 mmoles) was added and the mixture was shaken over night. The white suspension was filtered and the solids were rinsed with tetrahydrofuran (2x1 mL). The filtrates were evaporated, the white solid was suspended in water (5 mL), collected on a filter, washed with water (2x1 mL), sucked free of water and dried in vacuo at 45°C over night to afford the title compounds.

15

The starting materials were prepared as follows:

5-methyl-5-[(phenylmethylthio)methyl]imidazolidine-2,4-dione

A steel vessel was charged with ethanol and water (315mL/135mL).
20 31.7g (0.175 mol) of benzylthioacetone, 22.9g (0.351 mol) of potassium cyanide and 84.5g (0.879 mol) of ammonium carbonate was added. The closed reaction vessel was kept in an oil bath (bath temperature 90 °C) under vigorous stirring for 3h.
The reaction vessel was cooled with ice-water (0.5 h), the yellowish slurry was evaporated to dryness and the solid residue partitioned between 400 mL water and 700 mL
25 ethylacetate and separated. The water-phase was extracted with ethylacetate (300 mL). The combined organic phases were washed with saturated brine (150 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. If the product did not crystallize, 300 mL of dichloromethane was added to the oil. Evaporation gave the product as a slightly yellowish powder, 43.8 g (90%).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

94

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺).¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.**(5S)-5-methyl-5-[(phenylmethyl)thio]methylimidazolidine-2,4-dione**

The title compound was prepared by chiral separation of the racemic material using a 250mm x 50mm column on a Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system. The stationary phase used was CHIRALPAK AD, eluent=Methanol, flow=89mL/min, temp=ambient, UV=220nm, sample conc=150mg/mL, injection volume=20mL.

Retention time for title compound = 6 min.

Analysis of chiral purity was made using a 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD column from Daicel, flow=0.5mL/min, eluent=Ethanol, UV=220nm, temp=ambient.

Retention time for title compound = 9.27min.

Purity estimated to >99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺).[α]_D²⁰ = -30.3° (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C).¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.**(5R)-5-methyl-5-[(phenylmethyl)thio]methylimidazolidine-2,4-dione**

The title compound was prepared by chiral separation of the racemic material using a 250mm x 50mm column on a Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system. The stationary phase used was CHIRALPAK AD, eluent=Methanol, flow=89mL/min, temp=ambient, UV=220nm, sample conc=150mg/mL, injection volume=20mL.

Retention time for title compound = 10 min.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

95

Analysis of chiral purity was made using a 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD column from Daicel, flow=0.5mL/min, eluent=Ethanol, UV=220nm, temp=ambient.

Retention time for title compound = 17.81 min.

Chiral purity estimated to >99% ee.

5 LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{20} = +30.3^\circ$ (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97,
10 36.40, 23.16.

[(4S)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride

(5S)-5-methyl-5-(((phenylmethyl)thio)methyl)imidazolidine-2,4-dione (42.6g; 0.17mol) was dissolved in a mixture of AcOH (450 mL) and H₂O (50 mL). The mixture was

15 immersed in an ice/water bath, Cl₂ (g) was bubbled through the solution, the flow of gas was adjusted so that the temperature was kept below +15 °C. After 25 min the solution became yellow-green in colour and a sample was withdrawn for LC/MS and HPLC analysis. It showed that starting material was consumed. The yellow clear solution was stirred for 30 min and an opaque solution /slurry was formed.

20 The solvent was removed on a rotary evaporator using waterbath with temperature held at +37°C. The yellowish solid was suspended in Toluene (400mL) and solvent removed on the same rotary evaporator. This was repeated once more.

The crude product was then suspended in iso-Hexane (400mL) and warmed to +40°C while stirring, the slurry was allowed to cool to room temperature before the insoluble

25 product was removed by filtration, washed with iso-Hexane (6x100mL), and dried under reduced pressure at +50°C over night. This gave the product as a slightly yellow powder. Obtained 36.9 g (95%) of the title compound.

Purity by HPLC = 99%, NMR supported that purity.

$[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (c=0.01g/mL, THF, T=20°C).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

96

¹H NMR (THF-d₈): δ 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, *J*=14.6Hz); 1.52 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (THF-d₈): δ 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

5 **[(4*R*)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride**

Following the procedure described for [(4*S*)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride.

Starting from (5*R*)-5-methyl-5-[[[(phenylmethyl)thio]methyl]imidazolidine-2,4-dione (10.0g, 40mmol).

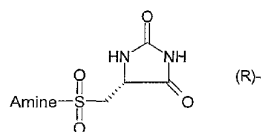
10 Obtained 8.78g (96% yield) of the title compound.

Purity by NMR > 98%.

[α]_D²⁰ = +12.8° (c=0.01g/mL, THF, T=20°C).

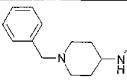
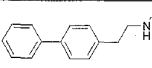
¹H NMR (THF-d₈): δ 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, *J*=14.6Hz); 1.52 (s, 3H, CH₃).

15 ¹³C NMR (THF-d₈): δ 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.



The Table below gives the Amine group for each compound of the above structure.

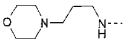
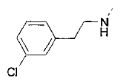
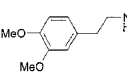
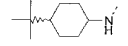
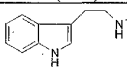
20

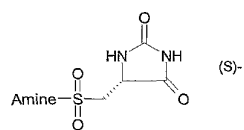
 MW. 366 m/z 367 (M+1)	 MW. 373.43 m/z 374 (M+1)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

97

 MW. 320 m/z 321 (M+1)	 MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
 MW. 357.39 m/z 358 (M+1)	 MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
 MW. 336.37 m/z 337 (M+1)	



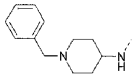
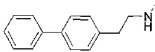
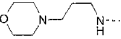
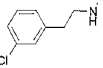
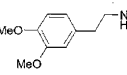
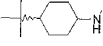
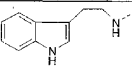
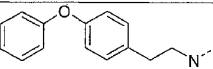
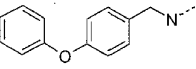
5

The Table below gives the Amine group for each compound of the above structure.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

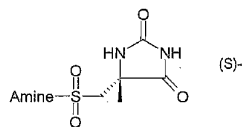
98

 MW. 366 m/z 367 (M+1)	 MW. 373.43 m/z 374 (M+1)
 MW. 320 m/z 321 (M+1)	 MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
 MW. 357.39 m/z 358 (M+1)	 MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
 MW. 336.37 m/z 337 (M+1)	 MW. 403.46 m/z 404 (M+1)
 MW. 389.43 m/z 390 (M+1)	

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

99



The Table below gives the Amine group for each compound of the above structure.

Hydantoin	Analysis ⁽¹⁾
	MW. 375.41 m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 374 (MH ⁺) MW. 373.43
	m/z 388 (MH ⁺) MW. 387.42

5 **N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-C-((4S)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methanesulfonamide**

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.75 (1 H, s); 9.89 (1 H, s); 8.04 (1 H, s); 7.45-7.39 (2 H, m); 7.25-7.19 (2 H, m); 7.06-6.97 (4 H, m); 3.54 (1 H from ABq, J=14.1 Hz); 1.31 (3 H, s).

10

N-(4-Benzyl-phenyl)-C-((4S)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methanesulfonamide

LC-MS (APCI) m/z 374 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.82 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.33-7.05 (9 H, m);

15 3.49, 3.36 (1 H each, ABq, J=16.2 Hz); 1.28 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

100

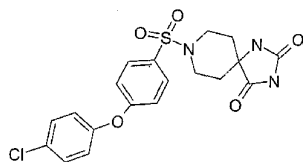
N-(4-Benzoyl-phenyl)-*C*-((4*S*)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methanesulfonamide

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺).

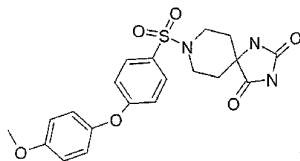
¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.81 (1 H, s); 10.58 (1 H, s); 8.08 (1 H, s); 7.76-7.62 (5 H, m); 7.60-7.52 (2 H, m); 7.33-7.27 (2 H, m); 3.68, 3.52 (1 H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 1.33 (3 H, s).

EXAMPLE 5

- 10 Prepared from commercially available *N*-Boc-4-piperidone by methods described in Example 3.



m/z 437 (MH⁺) MW. 435.89



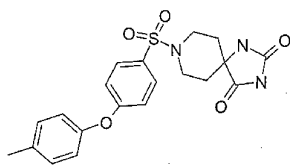
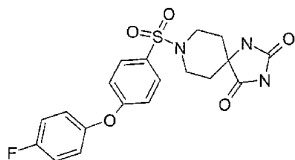
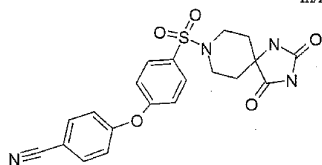
m/z 432 (MH⁺) MW. 431.47

15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

101

 m/z 416 (MH⁺) MW. 415.47 m/z 420 (MH⁺) MW. 419.43 m/z 427 (MH⁺) MW. 426.45

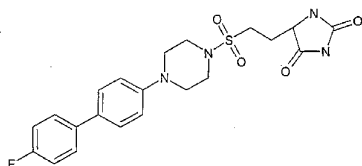
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

102

EXAMPLE 6

5-(2-([4-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-piperazinyl)sulfonyl]ethyl)-2,4-imidazolidinedione



5

To the solution of 1-(4-fluorophenyl)-phenylpiperazin (0.125 mg, 0.48 mmol) in 5 ml of dichloromethane was added triethylamin (0.06 ml, 0.5 mmol) and 2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)-1-ethanesulfonyl chloride (0.113 ml 0.48 mol). The mixture was stirred for 18 hrs, diluted with DCM to 25 ml, extracted with 1N HCl (5 ml) sat. NaHCO₃ (5 ml) and dried, evaporated, crystallised (EtOH-dioxan).

10

LC-MS (APCI) m/z 446.9 (MH⁺).

¹H NMR δ 1.95m (1H); 2.1m (1.15H), 3.2 m(13.3H), 4.1m (1H), 7.05d (2H), 7.25d(2.1H), 7.65d (2.2H), 7.80d(1.8H), 8.0 bs (NH).

15

The starting materials were prepared as follows:

2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)-1-ethanesulfonyl chloride

To the suspension of 5-(2-([2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)ethyl]disulfanyl)ethyl)-2,4-imidazolidinedione (6.9 mol) in the mixture of 25 ml AcOH and 2 ml water stirred violently in three necked flask with gas-inlet tube, thermometer and short reflux condenser, placed in the ice bath, was bubbled chlorine gas for 15 min (until all precipitate dissolved) at max. temp. +5°C. Then, it was stirred 15 min more, evaporated to a small volume in vacuo (max. temp 30°C), dissolved in 50 ml of dichloromethane, shaken carefully

20

WO 02/074750

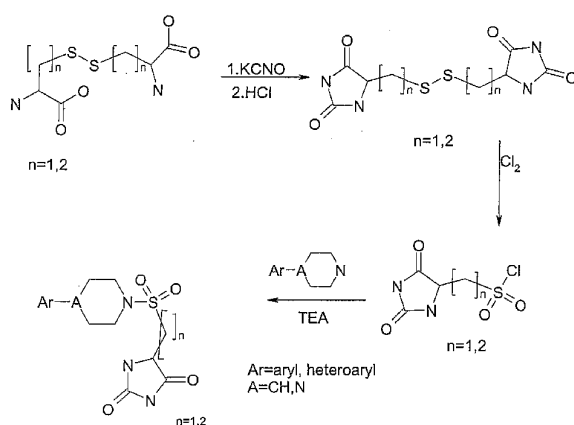
PCT/SE02/00475

103

with sat. NaHCO₃ (ca 25 ml), then with 10% sodium thiosulfate, dried, evaporated, crystallised from THF-hexane (Lora-Tamayo, M. *et al*, 1968, An. Quim., 64(6):591-606);
¹H NMR : δ 2.55m (1.1H), 2.65m (1.8H), 2.70m (1H), 4.55m (1H).

- 5 **5-(2-([2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)ethyl]disulfanyl)ethyl)-2,4-imidazolidinedione**
 Commercially available RS homocysteine (0.18 mol) was suspended in 25 ml water and of potassium cyanate 1.5 g (0.2 mol) was added and the mixture was stirred at 100°C for 45 min. Then it was allowed to cool partially and 10 ml of 10% HCl were added at once and the mixture was stirred at 100°C again for 50 min. It was placed in the fridge
 10 overnight, crystals were filtered and washed successively with water and dried in vacuo.
 LC-MS (APCI) m/z 319.1 (MH⁺).

The overall generalised reaction scheme is shown below:



15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

104

EXAMPLE 7**(5R)-5-((4-phenyl-1-piperazinyl)sulfonyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione**

The title compound was prepared according to the scheme shown in Example 6.

To the solution of R-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methanesulfonyl chloride (100 mg, 0.47 mmol) in 2.5 ml THF was added the solution of 1-phenylpiperazine (85 mg, 0.52 mmol) and 65 μ l of triethylamine (0.52 mmol) in 2.5 ml THF via syringe at once. The mixture was stirred for 3 hrs, precipitated triethylammonium chloride was filtered, washed with two small portions of THF, evaporated and recrystallised from EtOH and a small amount of AcOH.

LC-MS (APCI) m/z 339.1 (MH⁺).

¹H NMR δ 2.5 m (2H), 3.1 bs (6.5H), 3.3 m (2.5H), 4.55 m (1H), 6.8 t (1H), 6.9 d (1.88H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1.7H).

The starting materials were prepared as follows:

15

R-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methanesulfonyl chloride

To the suspension of R-5-((2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl]disulfanyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione (6.9 mol) in the mixture of 25 ml AcOH and 2 ml water stirred violently in three necked flask with gas-inlet tube, thermometer and short reflux condenser, placed in the ice bath, was bubbled chlorine gas for 15 min (until all precipitate dissolved) at max. temp. +5°C. Then, it was stirred 15 min more, evaporated to a small volume in vacuo (max. temp 30°C), dissolved in 50 ml of dichloromethane, shaken carefully with sat. NaHCO₃ (ca 25 ml), then with 10% sodium thiosulfate, dried, evaporated, crystallised from THF-hexane (Lora-Tamayo, M. *et al*, 1968, An. Quim., 64(6):591-606); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.21 m (1.1H), 3.3 m (0.7H), 4.65 m (1H).

25

R-5-((2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl]disulfanyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione

Commercially available R cystine (0.18 mol) was suspended in 25 ml water and of potassium cyanate 1.5 g (0.2 mol) was added and the mixture was stirred at 100°C for 45

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

105

min. Then it was allowed to cool partially and 10 ml of 10% HCl were added at once and the mixture was stirred at 100°C again for 50 min. It was placed in the fridge overnight, crystals were filtered and washed successively with water and dried in vacuo. LC-MS (APCI) m/z 291 (MH⁺).

5

EXAMPLE 8**(SS)-5-([(4-phenyl-1-piperazinyl)sulfonyl]methyl)-2,4-imidazolidinedione**

The title compound was prepared according to the scheme shown in Example 6.

To the solution of S-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methanesulfonyl chloride

10 (100 mg, 0.47 mmol) in 2.5 ml THF was added the solution of 1-phenylpiperazine (85 mg, 0.52 mmol) and 65 μ l of triethylamine (0.52 mmol) in 2.5 ml THF via syringe at once. The mixture was stirred for 3 hrs, precipitated triethylammonium chloride was filtered, washed with two small portions of THF, evaporated and recrystallised from EtOH and a small amount of AcOH.

15 LC-MS (APCI) m/z 339.1 (MH⁺).

¹H NMR: δ 2.5 m (2H), 3.1 bs (6.5H), 3.3 m (2.5H), 4.55 m (1H), 6.8 t (1H), 6.9 d (1.88H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1, 7H)

The starting materials were prepared as follows:

20

S-(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methanesulfonyl chloride

To the suspension of S-5-([(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl]disulfanyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione (6.9 mol) in the mixture of 25 ml AcOH and 2 ml water stirred violently in three necked flask with gas-inlet tube, thermometer and short reflux
25 condenser, placed in the ice bath, was bubbled chlorine gas for 15 min (until all precipitate dissolved) at max. temp. +5°C. Then, it was stirred 15 min more, evaporated to a small volume in vacuo (max. temp 30°C), dissolved in 50 ml of dichloromethane, shaken carefully with sat. NaHCO₃ (ca 25 ml), then with 10% sodium thiosulfate, dried, evaporated, crystallised from THF-hexane (Lora-Tamayo, M. *et al*, 1968, An. Quim., 64(6):591-606);

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

106

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.2m (0.9H), 3.35m (0.9H), 4.50m (1H).

S-5-(((2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl)disulfanyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione

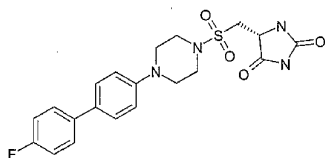
Commercially available S cystine (0.18 mol) was suspended in 25 ml water and of
 5 potassium cyanate 1.5 g (0.2 mol) was added and the mixture was stirred at 100°C for 45
 min. Then it was allowed to cool partially and 10 ml of 10% HCl were added at once and
 the mixture was stirred at 100°C again for 50 min. It was placed in the fridge
 overnight, crystals were filtered and washed successively with water and dried in vacuo.
 LC-MS (APCI) m/z 291.1 (MH⁺).

10

EXAMPLE 9

15

(R)-5-(((1-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-piperazinyl)sulfonyl)methyl)-2,4-imidazolidinedione



20

[(R)-2,5-Dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride (0.0127 g, 0.060 mmol), 1-(4'-
 fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazine (0.0154 g, 0.060 mmol), triethylamine (0.0084 mL,
 0.060 mmol) and dry tetrahydrofuran (0.70 mL) were stirred at room temperature over

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

107

night. Polystyrene methylisocyanate (0.025 g, 0.030 mmol) was added and the mixture was shaken over night. The white suspension was carefully transferred to a round-bottomed flask, the resin was rinsed with tetrahydrofuran (2x1 mL) and washings were transferred to the bulk of suspension. The solvent was evaporated, the white solid was suspended in water (5 mL), collected on a filter, washed with water (2x1 mL), sucked free of water and dried in vacuo at 45°C over night to afford approx. 0.010 g of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 434 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.8 (1H, bs), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 7.63 (2H, dd, J₁=5Hz, J₂=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.45 (1H, ddd, J₁=2Hz, J₂=4Hz, J₃=6Hz), 3.51 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=7Hz), 3.44 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=4Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; obscured by water signal) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.7, 161.3 (d, J=243Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d, J=3Hz), 130.1, 127.7 (d, J=8Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d, J=21Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

The starting materials were prepared as follows:

[(R)-2,5-Dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride was prepared according to Mosher *et al*, 1958, J. Org. Chem 23:1257.

1-(4'-Fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazine

4-Bromo-4'-fluorobiphenyl (4.46 g, 17.8 mmol), N-*tert*-butoxycarbonyl piperazine (3.97 g, 21.3 mmol), sodium *tert*-butoxide (2.39 g, 24.9mmol), racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (*rac*-BINAP) (0.082 g, 0.131 mmol), bis-(dibenzylideneacetone)palladium (0) (0.041 g, 0.045 mmol) and dry toluene (45 mL) were stirred at 80°C under nitrogen atmosphere for six hours. The warm mixture was filtered, the solids were washed twice with warm toluene and the filtrate was concentrated in vacuo giving an orange-red crude, which was stirred with ether (50mL) for two hours. The solid was filtered off, washed with small volumes of ether and dried in vacuo at 45°C over night

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

108

to give 5.57 g (88% yield) of *tert*-butyl 4-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-piperazinecarboxylate. This product (5.52 g, 15.5 mmol) was dissolved in dioxane (150 mL) and stirred with 4M hydrochloric acid (8.1 mL) at RT over night. Concentrated hydrochloric acid (3.0 mL) was added and stirring was continued at 45°C for 1.5 hours and
5 at 60°C for 1 hour. The solution was concentrated to dryness and the solid was triturated with ether (100 mL), filtered, washed with small volumes of ether and dried in vacuo at 45°C for two hours to give 5.26 g (103% yield) of 1-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazine dihydrochloride as a light-yellow salt.

10 LC-MS (APCI) *m/z* 257 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.40 (2H, bs), 7.64 (2H, dd, *J*₁=6Hz, *J*₂=9Hz), 7.55 (2H, d, *J*=9Hz), 7.24 (2H, t, *J*=9Hz), 7.07 (2H, d, *J*=9Hz), 3.46-3.41 (4H, m), 3.25-3.17 (4H, m).

The salt was treated with aqueous sodium hydroxide solution and the base was taken up in
15 dichloro-methane. Drying with Na₂SO₄, filtering and concentrating the organic phase gave the title compound as an offwhite solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.61 (2H, dd, *J*₁=6Hz, *J*₂=9Hz), 7.49 (2H, d, *J*=9Hz), 7.22 (2H, t, *J*=9Hz), 6.98 (2H, d, *J*=9Hz), 3.10-3.06 (4H, m), 2.86-2.81 (4H, m).

20

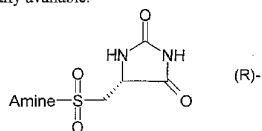
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

109

EXAMPLE 10

Using an analogous procedure to that described in Example 9, [(4*R*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride was reacted with the appropriate primary or secondary amine to give the compounds listed below. All the amines employed are commercially available.



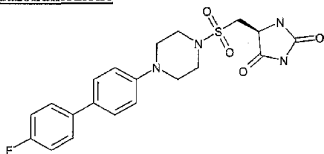
The Table below gives the Amine group for each compound of the above structure.

MW. 353.40 m/z 354 (MH⁺)	MW. 355.39 m/z 356 (MH⁺)
MW. 357.36 m/z 358 (MH⁺)	MW. 421.52 m/z 422 (MH⁺)
MW. 422.29 m/z 423 (MH⁺)	MW. 433.49 m/z 434 (MH⁺)
MW. 437.91 m/z 438 (MH⁺)	

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

110

EXAMPLE 11**(S)-5-((1-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-piperazinyl)sulfonylmethyl)-2,4-imidazolidinedione**

5 [(S)-2,5-Dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride (0.0127 g, 0.060 mmol), 1-(4'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazine (0.0154 g, 0.060 mmol), triethylamine (0.0084 mL, 0.060 mmol) and dry tetrahydrofuran (0.70 mL) were stirred at room temperature over night. Polystyrene methylisocyanate (0.025 g, 0.030 mmol) was added and the mixture was shaken over night. The white suspension was carefully transferred to a round-bottomed

10 flask, the resin was rinsed with tetrahydrofuran (2x1 mL) and washings were transferred to the bulk of suspension. The solvent was evaporated, the white solid was suspended in water (5 mL), collected on a filter, washed with water (2x1 mL), sucked free of water and dried in vacuo at 45°C over night to afford approx. 0.010 g of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 433 (MH⁺).

15 ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 10.8 (1H, br s), 7.98 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J_1=5$ Hz, $J_2=9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.23 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.05 (2H, d, $J=9$ Hz), 4.45 (1H, ddd, $J_1=2$ Hz, $J_2=4$ Hz, $J_3=6$ Hz), 3.51 (1H, dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=7$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=4$ Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; obscured by water signal).

20 ¹³C NMR (DMSO- d_6) δ 173.7, 161.3 (d, $J=243$ Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d, $J=3$ Hz), 130.1, 127.7 (d, $J=8$ Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d, $J=21$ Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

The starting materials were prepared as follows:

[(S)-2,5-Dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride was prepared according to Mosher *et al*, 1958, J. Org. Chem 23:1257.

25 1-(4'-Fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)piperazine was prepared according to Example 9.

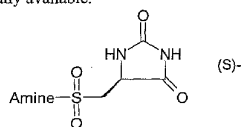
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

111

EXAMPLE 12

Using an analogous procedure to that described in Example 11, [(4S)-2,5-dioxoimidazolidinyl]methanesulfonyl chloride was reacted with the appropriate primary or secondary amine to give the compounds listed below. All the amines employed are commercially available.



The Table below gives the Amine group for each compound of the above structure.

MW. 353.40 m/z 354 (MH⁺)	MW. 355.39 m/z 356 (MH⁺)
MW. 357.36 m/z 358 (MH⁺)	MW. 421.52 m/z 422 (MH⁺)
MW. 422.29 m/z 423 (MH⁺)	MW. 433.49 m/z 434 (MH⁺)
MW. 437.91 m/z 438 (MH⁺)	

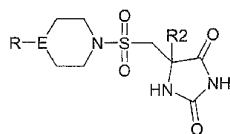
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

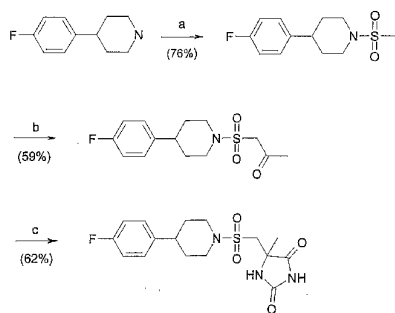
112

EXAMPLE 13

Hydantoins with the following general structure were synthesised (where E is carbon or a heteroatom):

Representative synthetic route:

(SR,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione.



Reagents: a) MeSO_2Cl , DCM, 0°C , 2.5h. b) i. LHMDS, THF, 45min. ii. MeOAc, THF, 40min. c) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$,

50%EtOH/ H_2O , 70°C , 17h.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

113

SULFONYL-AMIDE INTERMEDIATES

Structure	Analysis ⁽¹⁾
	m/z 258 (MH ⁺)
	m/z 291 (MH ⁺)
	m/z 310 (MH ⁺)
	m/z 267 (MH ⁺)
	m/z 259 (MH ⁺)
	m/z 273 (MH ⁺)
	m/z 243 (MH ⁺)
	m/z 274 (MH ⁺)

⁽¹⁾: For NMR-data see experimental part.5 **4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine**

4-(4-Fluoro-phenyl)piperidine hydrochloride (2.16g; 10mmol) and diisopropylethylamine (4.35ml; 25mmol) was dissolved in DCM (60ml) and cooled under nitrogen on a ice/water bath. Methanesulfonyl chloride (1.56ml; 10.1mmol) was dissolved in DCM (5ml) and added dropwise during 2 min. The reaction mixture was stirred for 2.5 h on the ice/water bath. The reaction mixture was washed with dilute HCl (aq), pH=2, H₂O, and 1M Na₂CO₃. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give a crude product that

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

114

was recrystallised from THF/n-Heptane. The colourless crystals were removed by filtration and dried under vacuum at 45°C.

Obtained 1.96g (76% yield) of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH⁺).

5 ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.80 (dt, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

5-Chloro-2-(1-methanesulfonyl-piperidine-4-yloxy)-pyridine

10 The title compound was prepared as described in the synthesis of 4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine.

5-Chloro-2-(piperidine-4-yloxy)-pyridine (2.13g; 10mmol) (preparation of this compound was made as described in WO 99-GB2801), diisopropylethylamine (2.20ml; 12.5mmol) and Methanesulfonyl chloride (1.56ml; 10.1mmol) gave 2.14g (74%) of the title compound.

15 LC-MS (APCI) m/z 291 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.20 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

1-(methylsulfonyl)-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazine

20 1-[5-(Trifluoromethyl)-Pyridin-2-yl]-piperazine (1.0g; 4.3mmol) and Diisopropylethylamine (0.9ml; 5.4mmol) was dissolved in DCM (10ml). Molecular sieves (4A) was added and the solution was cooled on a ice/water bath. Methanesulfonylchloride (0.9ml; 12mmol) was added and a slurry formed that was stirred for 15 min, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and after 1 h. the reaction was quenched
25 by adding 5% KHCO₃. Evaporation of solvents and the residue was dissolved between DCM and 5% KHCO₃. Separation and extraction of the waterphase with DCM (1x). The combined organic phases was dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give a crude product as a slightly yellow solid.

Recrystallised (3x) from EtOAc/Heptan gave the title compound as colourless crystals.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

115

Obtained 1.06g (79% yield) of the title compound.

Purity >95% (HPLC, 254nm)

LC-MS (APCI) m/z 310 (MH⁺).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.44 (1H, bs), 7.85 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 3.77 (4H, bt), 3.20 (4H,
5 bt), 2.90 (3H, s).

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 1-(methylsulfonyl)-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazine

10 **6-[4-(methylsulfonyl)piperazine-1-yl]pyridine-3-carbonitrile**

6-(1-Piperazino)-pyridine-3-carbonitrile (2.07g; 11mmol), Diisopropylethylamine (2.4ml; 13.8mmol) and Methanesulfonylchloride (0.86ml; 11mmol) in DCM (20ml) gave 2.53g (86%) of the title compound.

Purity >95% (NMR).

15 LC-MS (APCI) m/z 267 (MH⁺).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.52 (1H,dd), 7.90 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 3.79 (4H, brt), 3.19 (4H, bt), 2.90 (3H, s).

1-(4-fluorophenyl)-4-(methylsulfonyl)piperazine

20 1-(4-Fluorophenyl)-piperazine (1.98g; 11mmol), Diisopropylethylamine (2.4ml; 13.8mmol) and Methanesulfonylchloride (0.86ml; 11mmol) in DCM (20ml) gave 2.46g (86%) of the title compound.

Purity >95% (NMR).

LC-MS (APCI) m/z 259 (MH⁺).

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.11-6.96 (4H, m), 3.28-3.20 (4H, m), 3.20-3.14 (4H, m), 2.92 (3H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

116

1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-(methylsulfonyl)piperazine

1-(4-Fluor-benzyl)-piperazine (2.14g; 11mmol), Diisopropylethylamine (2.4ml; 13.8mmol) and Methanesulfonylchloride (0.86ml; 11mmol) in DCM (20ml) gave 1.97g (65%) of the title compound.

5 Purity >95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 273 (MH⁺).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.40-7.28 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 3.50 (2H, bs), 3.10 (4H, m), 2.87 (3H, bs), 2.44 (4H, m).

10 **2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine**

1-(2-Pyrimidyl)-piperazine dihydrochloride (2.61g; 11mmol) and Diisopropylethylamine (7.2ml; 41.3mmol) was stirred in DCM (20ml) for 30 min. The precipitated salts was removed by filtration and solvents evaporated, residue was redissolved in DCM (20ml).

Diisopropylethylamine (2.4ml; 11mmol) and 4A mol. sieves was added, the yellow solution was cooled on ice/water bath and Methanesulfonylchloride (0.86ml; 11mmol) was added. The resulting red solution was stirred for 15 min, the reaction mixture was allowed to reach room temperature and after 1 h. the reaction was quenched by adding 5% KHCO₃. Evaporation of solvents and the residue was dissolved between DCM and 5%KHCO₃.

Separation difficult due to foam formation. Waterphase was saturated with NaCl and pH adjusted to 10-11. Extraction with EtOAc (3x). The combined organic phases was dried (K₂CO₃), filtered and evaporated to give a crude product as a red solid.

Recrystallised (3x) from EtOAc/Heptan gave the title compound as a red powder.

Obtained 0.6g (22%) of the title compound.

Purity >95% (NMR).

25 LC-MS (APCI) m/z 243 (MH⁺).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.39 (2H, d), 6.68 (1H, t), 3.85 (4H, bt), 3.17 (4H, bt), 2.88 (3H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

117

4-(4-chlorophenyl)-1-(methylsulfonyl)piperidine

The title compound was prepared as described in the synthesis of 4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine.

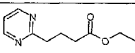
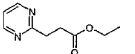
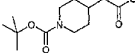
4-(4-Chlorophenyl)piperidine hydrochloride (0.9g, 3.9 mmol), diisopropylethylamine (1.7 ml, 9.7 mmol) and methanesulfonylchloride (0.33ml, 4.3 mmol) in DCM (30ml) and gave 0.82g (78%) of the title compound after recrystallisation from BtOAc/ Heptane.

Purity > 95%.

LC-MS(APCI) m/z 274 (MH+).

¹H NMR CDCl₃: δ 1.83 (2H, dd); 1.92-2.01 (2H, m); 2.55-2.68 (1H, m); 2.79 (2H, dt); 2.85 (3H, s); 3.97 (2H, d); 7.16 (2H, d); 7.32 (2H, d).

ESTER INTERMEDIATES

Structure	Analysis
	m/z 195 (MH+) ¹ H-NMR
	m/z 181 (MH+)
	m/z 158 (MH+ - boc)

All other esters used are commercially available or earlier described.

4-Pyrimidin-2-yl-butyric acid ethyl ester

2-Bromopyrimidine (1.0g, 6.3mmol) was slurried in dry THF (8mL). N₂ (g) was bubbled through the slurry for 5 min. Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (8mg, 0.03mmol) and PPh₃ (23.6mg, 0.09mmol) was added. Under N₂-atmosphere 4-Ethoxy-4-oxo-butylzincbromide (0.5M/THF) (15mL, 7.5mL) was added in one portion. The resulting brown solution was

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

118

stirred at room temperature for 2h. H₂O (5mL) was added and the mixture stirred for 60 min. before evaporation of solvents. The residue was redissolved in DCM (150mL) and washed with 0.5M trisodiumcitrate (100mL), H₂O (100mL) and brine (100mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give 1.3 g of an orange oil. The crude product was purified on 70g of Si-60 gel using a gradient of 100%Heptane to 100% EtOAc as eluent. The fractions containing the product was collected and solvent evaporated to give a yellow oil. Purity by NMR>95% was considered enough for our need. Obtained 1.12g (92% yield) of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH⁺).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.67 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.18 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

3-Pyrimidin-2-yl-propionic acid ethyl ester

2-Bromopyrimidine (1.0g, 6.3mmol) was dissolved in THF (8 mL) and bubbled through with nitrogen. Pd(MeCN)₂Cl₂ (8mg, 0.03mmol) and PPh₃ (23.6mg, 0.09mmol) was added followed by addition of 3-ethoxy-3-oxopropylzinkbromid (15mL, 7.5mmol). The reaction was stirred at rt for several days. The crude product was purified on silica with Heptane - EtOAc 3 :1 as eluent giving 0.60g (52%) of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 181 (MH⁺).

tert-butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate

tert-Butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethylidene)piperidine-1-carboxylate (3.6 g, 14 mmol) and 10% Pd/C moistened with water (0.8 g) was mixed in MeOH (75 mL) and stirred under H₂ (1 atm) for 4 h. The mixture was filtered through Celite and concentrated to give the title compound (3.6 g, 99%).

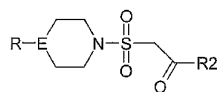
LC-MS (APCI) m/z 158 (MH⁺-boc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.07 (2 H, bs); 3.68 (3 H, s); 2.72 (2 H, t); 2.25 (2 H, d, J=7.1 Hz); 2.01-1.86 (1 H, m); 1.68 (2 H, d); 1.46 (9 H, s); 1.23-1.08 (2 H, m).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

119

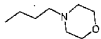
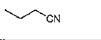
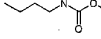
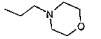
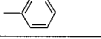
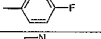
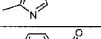
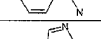
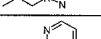
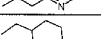
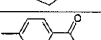
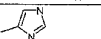
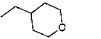
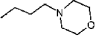
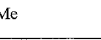
KETONE INTERMEDIATES

R	E	R2	Analysis
	CH	Me	m/z 300 (MH ⁺)
	CH		H-NMR. see exp. part.
	CH		m/z 394 (MH ⁺)
	CH		m/z 406 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 333 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 423 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 427 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 439 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 347 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 361 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 375 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 425 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 423 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH ⁺) ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

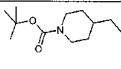
120

R	E	R2	Analysis
	CH		m/z 446 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 372 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 432 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 395 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 413 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 385 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		-
	CH		m/z 414 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 392 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 384 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 405 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 352 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 400 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 429 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 352 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 309 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 301 (MH ⁺) ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

121

R	E	R2	Analysis
	N	Me	m/z 315 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 285 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ : crude products, no NMR available, mtrl. used directly in next synthetic step.

1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-propan-2-one.

4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine (100mg; 0.39mmol) was dissolved in dry THF (3mL) under a protective nitrogen atmosphere. Lithium bis(trimethylsilyl)amide as a 1.0 M solution in THF (1.0mL; 1.0mmol) was added in one portion at room temperature, the resulting yellow solution was stirred for 45 min. Methylacetate (50mg; 0.68mmol) dissolved in dry THF (0.5mL) was added, the mixture was stirred at room temperature for 40 min. The reaction was quenched by adding NH₄Cl (sat.) (2mL). The mixture was evaporated and the resulting solid was dissolved in a mixture of DCM and H₂O. The organic phase was separated and washed with brine, dried (MgSO₄), filtrated and evaporated. The crude product was purified on 20g of Si-60 gel using a gradient of 100%Heptane to 50%EtOAc, a flow of 20mL/min was used and UV=254nm was used for detection. The fractions containing the product was evaporated and this gave the title compound as a colourless solid.

Obtained 70mg (59% yield).

TLC(Si-60; EtOAc:Heptane (2:1)): R_f=0.65

LC-MS (APCI) m/z 300.1 (MH⁺).

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.94 (dt, 2H),

2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

122

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-propan-2-one.

1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-4-phenyl-butan-2-one

4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine (100mg; 0.39mmol), Methyl-3-phenylpropionate (112mg; 0.68mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M/THF (1.0mL; 1.0mmol) gave 93 mg (61%) of the title compound.

TLC(Si-60; EtOAc:Heptane (2:1)): $R_f=0.68$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.30-7.10 (m, 7H), 6.99 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83 (dt, 2H) 2.57 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-5-imidazol-pentan-2-one

4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine (100mg; 0.39mmol), 4-imidazol-1-yl-butyric acid ethyl ester (127mg; 0.70mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M/THF (1.0mL; 1.0mmol) gave 75 mg (48%) of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 394 (MH⁺).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-5-pyrimidin-2-yl-pentan-2-one

4-(4-Fluoro-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidine (150mg; 0.39mmol) was dissolved in dry THF (3mL) and cooled on an ice/brine mixture. Lithium bis(trimethylsilyl)amide as a 1.0 M solution in THF (1.5mL; 1.5mmol) was added and the mixture was stirred for 40 min. 4-Pyrimidin-2-yl-butyric acid ethyl ester (169mg; 0.87mmol) in THF (0.5mL) was added, the reaction was stirred for 30 min and then allowed to reach room temperature. After 2 h. LC/MS analysis of the reaction mixture showed >98% conversion of the starting material and the reaction was quenched by adding saturated NH_4Cl (aq) (2mL). The mixture was evaporated and the resulting solid was dissolved in a mixture of DCM and

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

123

5%KHCO₃. The organic phase was separated and the water phase was extracted once with DCM. The combined organic phases was washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated to give a yellow oil. The oil was dissolved in EtOAc and isoHexane was added until a solid formed. Evaporation of solvent gave a yellow solid crude product. This material was analysed using LC/MS only and used without further purification in the next step.

Obtained 234 mg of the crude title compound.

LC-MS (APCI) m/z 406.1 (MH⁺).

10 *The following compounds were prepared as described in the synthesis of 1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-5-pyrimidin-2-yl-pentan-2-one. They were obtained as crude products and used without further purification.*

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-propan-2-one

15 Starting from 5-Chloro-2-(1-methanesulfonyl-piperidine-4-yloxy)-pyridine (150mg; 0.51mmol), Methylacetate (61mg; 0.82mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0M/THF (1.3ml; 1.3mmol).

Obtained 161mg of the crude title compound. Used without further purification.

LC-MS (APCI) m/z 333.1 (MH⁺).

20

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-4-phenyl-butan-2-one

Starting from 5-Chloro-2-(1-methanesulfonyl-piperidine-4-yloxy)-pyridine (150mg; 0.51mmol), Methyl-3-phenylpropionate (126mg; 0.77mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M/THF (1.3ml; 1.3mmol).

25 Obtained 258mg of the crude title compound. Used without further purification.

LC-MS (APCI) m/z 423.2 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

124

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-5-imidazol-1-yl-pentan-2-one

Starting from 5-Chloro-2-(1-methanesulfonyl-piperidine-4-yloxy)-pyridine (150mg; 0.51mmol), 4-imidazol-1-yl-butyric acid ethyl ester (140mg; 0.77mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M/THF (1.3ml; 1.3mmol).

5 Obtained 268mg of the crude title compound. Used without further purification.

LC-MS (APCI) m/z 427.2 (MH⁺).

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-5-pyrimidin-2-yl-pentan-2-one

Starting from 5-Chloro-2-(1-methanesulfonyl-piperidine-4-yloxy)-pyridine (150mg; 0.51mmol), 4-Pyrimidin-2-yl-butyric acid ethyl ester (147mg; 0.76mmol) and Lithium bis(trimethylsilyl)amide 1.0 M/THF (1.3ml; 1.3mmol).

10 Obtained 244mg of the crude title compound. Used without further purification.

LC-MS (APCI) m/z 439.2 (MH⁺).

15 **1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-butan-2-one**

LC-MS (APCI) m/z 347 (MH⁺)

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-pentan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 361 (MH⁺)

20

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-4-methyl-pentan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH⁺)

1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-4-pyrimidin-2-yl-butan-2-one

25 LC-MS (APCI) m/z 425 (MH⁺)

1-([4-(5-Chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl)-3-(3-methylphenyl)propan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 423 (MH⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

125

1-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-3-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpropan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH⁺)

5

1-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-5-morpholin-4-ylpentan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 446 (MH⁺)

10 5-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-4-oxopentanenitrile

LC-MS (APCI) m/z 372 (MH⁺)

1,1-dimethylethyl 5-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-4-oxopentylcarbamate

15 LC-MS (APCI) m/z 476 (MH⁺)

1-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-4-morpholin-4-ylbutan-2-one

LC-MS (APCI) m/z 432 (MH⁺)

20

2-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-1-phenylethanone

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH⁺)

2-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone

25 LC-MS (APCI) m/z 413 (MH⁺)

2-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-1-(1H-imidazol-4-yl)ethanone

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

126

4-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl]acetyl]benzamide
n.d.

5 1-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 414 (MH⁺)

1-[(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]-4-pyrimidin-2-ylbutan-2-one
10 LC-MS (APCI) m/z 392 (MH⁺)

1-[(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]-3-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpropan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 384 (MH⁺)

15 4-[(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]acetyl]benzamide
LC-MS (APCI) m/z 405 (MH⁺)

2-[(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]-1-(1H-imidazol-4-yl)ethanone
20 LC-MS (APCI) m/z 352 (MH⁺)

1-[(4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]-3-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpropan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 400 (MH⁺)

25 1-[(4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]-5-morpholin-4-ylpentan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 429 (MH⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

127

1-({4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-yl}sulfonyl)propan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 352.1 (MH⁺)

6-{4-[(2-oxopropyl)sulfonyl]piperazin-1-yl}pyridine-3-carbonitrile
5 LC-MS (APCI) m/z 309.1 (MH⁺)

1-{{4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-yl}sulfonyl}propan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 301.1 (MH⁺)

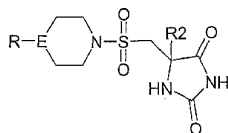
10 1-({4-[(4-fluorophenyl)methyl]piperazine-1-yl}sulfonyl)propan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 315.1 (MH⁺)

1-[(4-pyrimidin-2-yl)piperazine-1-yl)sulfonyl]propan-2-one
LC-MS (APCI) m/z 285.1 (MH⁺)

15 1,1-dimethylethyl 4-[3-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)-2-oxopropyl]piperidine-1-carboxylate
LC-MS (APCI) m/z 517 (MH⁺).

20

HYDANTOINS OF FORMULA II



25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

128

R	E	R2	Analysis
	CH	Me	m/z 370 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 460 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 464 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 403 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 497 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 509 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 431 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 495 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 487 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 442 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 547, 490 (MH ⁺), - tBu ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

129

R	E	R2	Analysis
	CH		m/z 502 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 465 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 483 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 455 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 508 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 484 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 462 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 454 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 475 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 422 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 470 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 499 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 422 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 379 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 371 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 385 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 355 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 446 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 472 (MH+) ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

130

R	E	R2	Analysis
	CH		m/z 403 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 466 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 530 (MH ⁺ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 486 (MH ⁺ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 524 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ : NMR available, see experimental part.⁽²⁾ : Not purified.

(5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

- 5 The ketone 1-[4-(4-Fluorophenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-propan-2-one (68mg; 0.23mmol), KCN (30mg; 0.46mmol) and (NH₄)₂CO₃ (111mg; 1.16mmol) was suspended in 50% EtOH/H₂O (8mL) in a 22 mL sealed tube and heated to 70°C, a solution was formed. The mixture was stirred at 70°C for 17 h, a solid formed in the tube, the mixture was cooled to
- 10 room temperature and solvent evaporated, the residue was suspended in water and pH adjusted to pH=6 using 1.0M HCl and precipitated product removed by filtration and washed with water. The water phase was saturated with NaCl and extracted with MeCN. The solid material and MeCN solutions was combined and evaporated. The crude product was purified using a semipreparative HPLC system and a C-18 column with
- 15 MeCN/H₂O+0.1%TFA as eluent. Fractions containing the product was combined and solvent removed by evaporation to give the title compound as a colourless solid. Obtained 53 mg (62% yield). Purity by NMR >98% LC-MS (APCI) m/z 370.0 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

131

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

5 (5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-phenethyl-imidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared as described in the synthesis of (5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione.

1-[4-(4-Fluorophenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-4-phenyl-butan-2-one (93mg; 0.24mmol),
10 KCN (40mg; 0.61mmol) and (NH₄)₂CO₃ (117mg; 1.22mmol) gave 37mg (33%) of the title compound.

LC-MS (APCI) m/z 460.1 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.92 (bt, 2H),
15 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

(5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-imidazol-1-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione

1-[4-(4-Fluorophenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-5-imidazol-butan-2-one (75mg; 0.19mmol),
20 KCN (30mg; 0.46mmol) and (NH₄)₂CO₃ (91mg; 0.95mmol) was dissolved in EtOH/H₂O (1/1) (10mL) in a sealed 22 mL tube and stirred for 17.5 h at 70 °C. Another portion of KCN (40mg; 0.61mmol) and (NH₄)CO₃ (250mg; 2.60 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for another 16 h. Evaporation of solvent and the residual material was suspended in H₂O, precipitating crude product was removed by filtration and purified
25 using a semipreparative HPLC system and a C-18 column with MeCN/H₂O+0.1%TFA as eluent. Fractions containing the product was combined and MeCN was removed by evaporation, the acidic waterphase was made basic, pH=8-9, using 5% KHCO₃ and the precipitating product was extracted using EtOAc. Organic phase dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the title compound as a colourless solid.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

132

Obtained 60mg (68% yield)

LC-MS (APCI) m/z 464.2 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 8H).

(5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione

Crude 1-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonyl]-5-pyrimidin-2-yl-pentan-2-one (234mg; max 0.58mmol), KCN (151mg; 2.3mmol) and (NH₄)₂CO₃ (557mg; 5.8mmol) was suspended in EtOH/H₂O (1/1) (26mL) in a 40mL sealed tube. The mixture was heated 70°C and the resulting yellow solution was stirred for 16h.

LC/MS analysis showed that 15% unreacted ketone remained and another portion of KCN (65mg; 1mmol) and (NH₄)₂CO₃ (245mg; 2.55mmol) was added and the mixture was heated to 70°C for another 16h. Solvent was removed by evaporation and the residue was treated with H₂O (25mL). The precipitating crude product was removed by filtration and purified using semipreparative HPLC system and a C-18 column with MeCN/H₂O+0.1%TFA as eluent. Fractions containing the product was combined and MeCN was removed by evaporation, the acidic waterphase was made basic, pH=8-9, using 5% KHCO₃ and the precipitating product was filtered off, washed with water and dried in a desiccator under reduced pressure at 40°C over night. This gave the title compound as a colourless solid. Purity >98% by NMR.

Obtained 120mg (43% yield, 2 steps).

LC-MS (APCI) m/z 476.2 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.54 (m, 8H).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

133

The following compounds were prepared as described in the synthesis of (SR,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione.

5 (5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Purification not needed, after evaporation of reaction mixture and addition of water the precipitating product was pure enough >98% by HPLC (220nm, 254nm) and NMR.

Obtained 147mg (71% yield, 2steps) of the title compound as a colorless solid.

10 LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H + H₂O), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

15 (5S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione and (5R)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

The corresponding racemic material (74mg), was dissolved in 36mL of isoHexane/EtOH (25/75) and separated into the pure enantiomers by using the following Gilson HPLC

20 system:

Column: CHIRALCEL OD, 2.0x25 cm, flow = 6.0 mL/min, eluent = isoHexane/EtOH (25/75), temp = ambient, detector UV = 220nm.

The enantiomers were collected and analysed on a CHIRALCEL OD-H, 0.46x25 cm, 0.5 mL/min, isoHexane/EtOH (25/75), ambient temperature, 220nm.

25 Rt = 9.88 min. ee>99% for the faster eluting enantiomer, 29mg (39%).

Rt = 11.45 min. ee=98.7% for the slower eluting enantiomer, 27mg (36%).

LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH+).

(5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-phenethyl-imidazolidine-2,4-dione.

Starting from crude 1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-4-phenylbutan-2-one (258mg; max 0.51mmol).

- 5 Purification of crude product was made on 70g Si-60 gel using DCM+5%MeOH as eluent. Purity >96% by NMR and HPLC (220nm, 254nm).

Obtained 201mg (80% yield, 2 steps) of the title compound as a colourless solid.

LC-MS (APCI) m/z 493.0 (MH⁺).

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.86 (bs, 1H), 8.21 (bd, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.43-3.28 (m, 2H + H₂O), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H).

(5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-imidazol-1-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione

- 15 Starting from crude 1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-5-imidazol-1-yl-pentan-2-one (268mg; max 0.51mmol).

Obtained 151mg (59% yield, 2 steps) of the title compound as a colourless solid.

Purity >98% by NMR.

- 20 LC-MS (APCI) m/z 497.2 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.40-3.28 (m, 3H + H₂O), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 3H).

- 25 **(5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione**

Starting from crude 1-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-5-pyrimidin-2-yl-pentan-2-one (244mg; max 0.51mmol).

Obtained 105mg (49% yield, 2 steps) of the title compound as a colourless solid.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

135

Purity >98% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (bs, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H + H₂O), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H).

5

(5S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione and (5R)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione

The corresponding racemic material (40mg), was dissolved in 26mL of isoHexane/EtOH (25/75) and separated into the pure enantiomers by using the same conditions as described for separation of (5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione.

Rt = 17.6 min. ee>99% for the faster eluting enantiomer, 17mg (42%).

Rt = 21.0 min. ee=98.9% for the slower eluting enantiomer, 15mg (37%).

15

LC-MS (APCI) m/z 509 (MH⁺).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-ethylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH⁺).

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.76 (3H, t); 1.63 (2H, q); 1.66-1.76 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.12 (2H, bt); 3.48, 3.35 (1H each, ABq, J=14.9); 3.32-3.41 (2H, m); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.96 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, s).

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH⁺).

25

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-propylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 431 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t); 1.03-1.16 (1H, m); 1.20-1.35 (1H, m); 1.58 (2H, t); 1.65-1.77 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.11 (2H, t); 3.21-3.42 (3H, D₂O); 3.48 (1H, half

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

136

ABq, $J=14.9$); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.74 (1H, s).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(2-methylpropyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 445 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.81 (3H, d); 0.88 (3H, d); 1.50-1.59 (3H, m); 1.64-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.41 (3H, D_2O); 3.46 (1H half ABq, $J \approx 15.1$); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.71 (1H, bs).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(2-pyrimidin-2-ylethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 495 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.16 (4H, m); 2.64-2.76 (1H, m); 2.84-2.95 (1H, m); 3.08-3.18 (2H, m); 3.33-3.41 (2H, m); 3.43, 3.57 (1H each, ABq, $J=14.9$); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.34 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 8.19 (1H, d); 8.70 (1H, d); 10.84 (1H, s).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-[3-(3-methylphenyl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 493 (MH^+).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.07 (2H, m); 2.23 (3H, s); 2.84 (2H, s); 3.09-3.20 (2H, m); 3.34-3.43 (2H, m); 3.45, 3.69 (1H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 5.06-5.13 (1H, m); 6.87 (1H, d); 6.93-6.98 (2H, m); 7.01-7.06 (1H, m); 7.10-7.17 (1H, m); 7.81 (1H, dd); 8.08 (1H, s); 8.20 (1H, d); 10.35 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

137

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 487 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.06-1.26 (2H, m); 1.39-1.77 (7H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.27 (4H, m); 3.27-3.41 (3H, D₂O); 3.48 (1H half ABq, J=15.0 Hz); 3.69-3.79 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.03 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(3-morpholin-4-ylpropyl)imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

10 LC-MS (APCI) m/z 517 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.40-1.78 (6H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 2.94-3.18 (6H, m); 3.31-3.44 (5H, m); 3.54 (1H half ABq, J=14.9 Hz); 3.60 (2H, t); 3.90-4.01 (2H, m); 4.25-6.27 (1H); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.05 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 9.52 (1H, bs); 10.88 (1H, s).

15 3-[4-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]propanenitrile

LC-MS (APCI) m/z 442 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (4H, m); 2.37-2.57 (2H, DMSO-d₆); 3.07-3.17 (2H, m); 3.25-3.40 (2H, D₂O); 3.42, 3.52 (1H each, ABq, J=14.7); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.20 (1H, d); 10.91 (1H, s).

1,1-dimethylethyl 3-[4-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]propylcarbamate

LC-MS (APCI) m/z 547, 490 (MH⁺); (MH⁺)-tBu.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.10-1.27 (1H, m); 1.27-1.43 (9H, s); 1.52-1.77 (4H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.80-2.90 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.40 (4H, D₂O); 3.47 (1H half ABq, J=15.1 Hz); 5.03-5.12 (1H, m); 6.76-6.88 (2H, m); 7.80 (1H, dd); 7.95 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, bs).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

138

5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-(2-morpholin-4-ylethyl)imidazolidine-2,4-dione

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 502 (MH⁺).

5

5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-phenylimidazolidine-2,4-dione

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 465 (MH⁺).

10

5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-(4-fluorophenyl)imidazolidine-2,4-dione

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 483 (MH⁺).

15

5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-(1H-imidazol-4-yl)imidazolidine-2,4-dione

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH⁺).

20

4-{4-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl}benzamide

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 508 (MH⁺).

25

5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]imidazolidine-2,4-dione

Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 484 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

139

5-((4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-(2-pyrimidin-2-ylethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH⁺).

5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.62 (2H, dq); 1.77-1.86 (2H, m); 2.07-2.19 (2H, m); 2.57-2.76 (2H, m); 2.81-2.96 (3H, m); 3.42, 3.56 (1H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.59-3.68 (2H, m); 7.11 (2H, t); 7.27-7.36 (3H, m); 8.08 (1H, bs); 8.71 (1H, d); 10.84 (1H, bs).

5-((4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 454 (MH⁺).

10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.77-1.85 (2H, m); 2.56-2.67 (1H, m); 2.85 (2H, dq); 3.22 (2H, dq); 3.39-3.45 (1H, m); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.66 (2H, m); 3.75 (2H, dt); 7.11 (2H, t); 7.26-7.33 (2H, m); 8.00 (1H, bs); 10.68
15 (1H, bs).

4-[4-((4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]benzamide

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH⁺).

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.61 (2H, dq); 1.77-1.88 (2H, m); 2.58-2.69 (1H, m); 2.85-3.01 (2H, m); 3.60 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.60-3.69 (2H, m); 7.12 (2H, t); 7.26-7.34 (2H, m); 7.42 (1H, bs); 7.65 (2H, d); 7.91 (2H, d); 8.01 (1H, bs); 8.85 (1H, s); 10.95 (1H, bs).

5-((4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-(1H-imidazol-4-yl)imidazolidine-2,4-dione

25 Not purified.

LC-MS (APCI) m/z 422 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

140

5-((4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 470 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.76-1.85 (2H, m); 2.56-2.68 (1H, m); 2.85 (2H, q); 3.22 (2H, q); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.67 (2H, m); 3.75 (2H, t); 7.26-7.37 (4H, m); 8.02 (1H, bs); 10.79 (1H, bs).

5-((4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-(3-morpholin-4-ylpropyl)imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

LC-MS (APCI) m/z 499 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.41-1.87 (8H, m); 2.56-2.69 (1H, m); 2.86 (2H, q); 2.95-3.14 (4H, m); 3.33-3.44 (3H, m); 3.52 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.55-3.69 (4H, m); 3.90-4.00 (2H, m); 7.25-7.37 (4H, m); 8.07 (1H, s); 9.89 (1H, bs); 10.87 (1H, s).

(5R,S)-5-Methyl-5-((4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazine-1-yl)sulfonyl)methyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 422.1 (MH⁺).

Purity >95% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.44 (1H, d); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, dd); 7.03 (1H, d); 3.75 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.35 (1H, d); 3.21 (4H, m); 1.31 (3H, s).

6-(4-((4R,S)-4-methyl-2,5-dioxolimidazolidin-4-yl)methyl)sulfonyl)piperazin-1-yl)pyridine-3-carbonitril

LC-MS (APCI) m/z 379.1 (MH⁺).

Purity >99% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.52 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.90 (1H, dd); 7.00 (1H, d); 3.78 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.20 (4H, m); 1.31 (3H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

141

(5R,S)-5-((4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 371.1 (MH⁺).

Purity >98% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.11-6.95 (4H, m); 3.56 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.25 (4H, m); 3.15 (4H, m); 1.33 (3H, s).

(5R,S)-5-((4-(4-fluorophenyl)methyl)piperazine-1-yl)sulfonyl)methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 385.1 (MH⁺).

Purity >95% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.33 (2H, m); 7.15 (2H, m); 3.50 (2H, s); 3.49 (1H, d); 3.30 (1H, d); 3.12 (4H, m); 2.42 (4H, m); 1.32 (3H, s).

(5R,S)-5-methyl-5-((4-pyrimidin-2-yl)piperazine-1-yl)sulfonylmethylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 355.1 (MH⁺).

Purity >99% by NMR.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.40 (2H, d); 8.01 (1H, s); 6.68 (1H, t); 3.83 (4H, m); 3.53 (1H, d); 3.33 (1H, d); 3.18 (4H, m); 1.31 (3H, s).

5-(3-aminopropyl)-5-((4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

1,1-dimethylethyl 3-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonyl)methyl]-

2,5-dioxoimidazolidin-4-yl}propylcarbamate (426mg, 0.78mmol) was dissolved in 10 mL CH₂Cl₂ and 4 mL of TFA was added. The reaction was stirred at rt for 1 hour. The solvent was removed to give 408mg (93%) of the title compound as a white solid.

LC-MS (APCI) m/z 446 (MH⁺).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.48-1.63 (1H, m); 1.69-1.96 (5H, m); 2.01-2.12 (2H, m); 2.93 (2H,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

142

t); 3.20-3.29 (2H, m); 3.40, 3.60 (1H each ABq, $J=14.6$ Hz); 3.44-3.54 (2H, m); 4.85 (4H, D₂O); 5.14-5.22 (1H, m); 6.78 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 8.08 (1H, d).

5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-piperidin-4-yl-imidazolidine-2,4-dion hydro chloride

4-{4-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl}-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (100 mg, 0.16 mmol) was solved in 2 M hydrogen chloride (ethyl acetate, 30 ml) and methanol (5 ml). The solution was stirred at 50 °C for 1 hour. Evaporation afforded 90.5 mg (0.16 mmol) of the title compound 5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-piperidin-4-yl-imidazolidine-2,4-dion hydro chloride in quantitative yield.

LC-MS (APCI) m/z 472.3 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d_6): 8.10.88 (1H, s); 9.05 (1H, d); 8.48 (1H,m); 8.21 (1H, d); 7.82 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.10 (1H, m); 3.47 (2H, s); 3.43-3.13 (7H, m); 2.78 (2H, m); 2.02-1.39

(9H, m).

4-[4-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

For preparation of the reacting ester, piperidine-1,4-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 4-methyl ester, se for example Albert A Carr et al, Journal of Organic Chemistry (1990), 55(4), 1399-401.

LC-MS (APCI) m/z 472.3 (MH⁺-Boc).

5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-(tetrahydro-pyran-4-yl)-2,4-dion

LC-MS (APCI) m/z 403.2 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.77 (1H,s); 8.20 (1H, d); 8.19 (1H,s); 7.81 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.09 (1H, m); 3.88 (2H, t); 3.45 (2H, s); 3.38 (2H, m); 3.21 (2H, t); 3.13 (2H, m); 2.02 (2H, m); 1.84 (1H, t); 1.72 (2H, m); 1.60 (1H, d); 1.32 (4H, m).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

143

5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-sulfonylmethyl]-5-pyridin-4-yl-imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

LC-MS (APCI) m/z 466.2 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.15 (1H, s); 8.97 (1H, s); 8.76 (2H, d); 8.20 (1H, d); 7.82 (2H, dd); 7.80 (1H, d); 6.86 (1H, d); 5.10 (1H, m); 4.17 (1H, m); 3.73 (1H, d); 3.41 (2H, m); 3.17 (2H, m); 2.08 (2H, m); 1.72 (2H, m).

1,1-dimethylethyl 4-({4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl}sulfonylmethyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate

10 The title compound was prepared essentially as described in the synthesis of (5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 530 (MH⁺ -boc).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.88-1.10 (2H, m); 1.30-1.77 (16H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.53-2.77 (2H, m); 3.05-3.17 (2H, m); 3.21-3.41 (4H, D₂O); 3.48 (1H half ABq, J=14.7 Hz); 3.73-3.88 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.04 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.55 (1H, bs).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(piperidin-4-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetate

20 The title compound was prepared as described in the synthesis of 5-(3-aminopropyl)-5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid.

LC-MS (APCI) m/z 486 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.17-1.40 (2H, m); 1.47-1.81 (7H, m); 1.94-2.07 (2H, m); 2.75-2.93 (2H, m); 3.06-3.42 (7H, m); 3.50 (1H half ABq, J=15.6 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.06 (1H, s); 8.08-8.22 (2H, m); 8.45 (1H, bd); 10.85 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

144

N-(3-{4-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl}propyl)methanesulfonamide

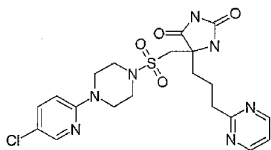
5-(3-Aminopropyl)-5-[(4-{(5-chloropyridin-2-yl)oxy}piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid (100mg, 0.18mmol) was slurried in 2 mL DCM. DIPEA (62μL, 0.36mmol) was added and the slurry was stirred for some minutes. Sulfonylchloride (16μL, 0.18mmol) was added and the reaction was stirred at rt over night. The crude product was purified by preparative HPLC.

LC-MS (APCI) *m/z* 524 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.19-1.52 (2H, m); 1.58-1.77 (4H, m); 1.95-2.06 (2H, m); 2.85 (3H, s); 2.83-2.93 (2H, m); 3.12 (2H, t); 3.19-3.46 (3H, D₂O); 3.50 (1H half ABq, *J*=15.7 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 6.97 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.01 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

EXAMPLE 14

(5R,S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione



1-([4-(5-Chloro-2-pyridinyl)-1-piperazinyl]sulfonyl)-5-(2-pyrimidinyl)-2-pentanone (0.397 g, 0.936 mmol), potassium cyanide (0.122 g, 1.87 mmol), ammonium carbonate (0.500 g, 4.68 mmol) and 50% ethanol (4 mL) were stirred in a sealed vial at 75°C (oil temp) for 17 hours. The ethanol was removed by rotary evaporation, pH was adjusted to 6 with 1M HCl, the suspension was filtered, the solid was washed with a little water,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

145

collected and dried in vacuo at 45°C. Some more product was recovered from the aqueous filtrate by adding solid sodium chloride to saturation and extracting the mixture with acetonitrile (2x10 mL). Drying with Na₂SO₄, filtering and concentrating the organic phase gave a second crop. The combined crops were dissolved in tetrahydrofuran (5-10 mL),
 5 adsorbed on silica (3 g) and applied on a short silica column. Elution with EtOAc followed by EtOAc-MeCN (1:1) gave 0.30 g (65% yield) of the title compound as a white crystalline solid.

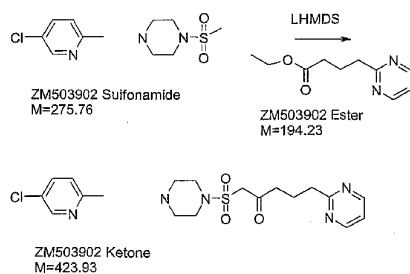
LC-MS (APCI) m/z 494 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.78 (1H, bs); 8.70 (2H, d, J= 5Hz); 8.13 (1H, d, J= 3Hz); 8.02
 10 (1H, s); 7.63 (1H, dd, J₁= 3Hz, J₂= 9Hz); 7.33 (1H, t, J= 5Hz); 6.93 (1H, d, J= 10Hz); 3.63-3.56 (4H, m); 3.52 (1H, d, J= 14Hz); 3.34 (1H, d, J= 14Hz; obscured by water signal), 3.24-3.14 (4H, m); 2.82 (2H, t, J= 7Hz) and 1.79-1.50 (4H, m's). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 175.6, 169.5, 157.2, 157.0, 156.5, 145.6, 137.3, 119.2, 119.1, 108.8, 62.4, 52.7, 44.5, 38.2, 36.4 and 21.2.

15

The starting materials were prepared as follows:

1-([4-(5-Chloro-2-pyridinyl)-1-piperazinyl]sulfonyl)-5-(2-pyrimidinyl)-2-pentanone



20

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

146

A stirred solution of 1-(5-Chloro-2-pyridinyl)-1-methylsulfonyl piperazine (0.64g, 2.32mmol) in dry THF (25 mL, 40 rel vol), under nitrogen, was cooled to -10°C causing the sulfonamide to precipitate out of solution. LHMDS 1M in THF (4.64mL, 4.64mmol) was added dropwise, over 4 min, to the suspension of sulfonamide, the mixture was then stirred for 40 min. 4-(2-Pyrimidinyl)-butyric acid ethyl ester (0.68g, 3.48mmol) (example 8) in dry THF (6.4 mL, 10 rel vol) was added dropwise, over 4 min, and the mixture stirred for 30 min. The mixture was quenched with saturated NH₄Cl (0.64 mL, 1 rel vol) and evaporated to a semi-solid residue. The residue was taken up in DCM (20 rel vol) and the organic layer was washed with water (15 mL, 24 rel vol), brine (15mL, 24 rel vol), and dried with MgSO₄. Removal of the solvent by rotary evaporation gave the crude product as an off white solid (0.84g, 85%). The crude product was purified by Biotage FLASH chromatography, using ethyl acetate/isohexane (90:10) as eluant, to give pure ketone as a white amorphous solid.

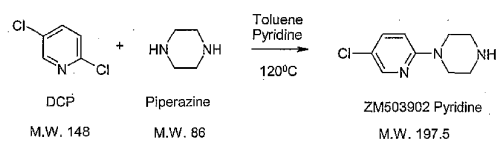
15 **1-(5-Chloro-2-pyridinyl)-1-methylsulfonyl piperazine**

To a solution containing 1-(5-Chloro-2-pyridinyl)-piperazine (1 eq.) in toluene (25 volumes) is added triethylamine (1.1eq), and the mixture is cooled down to 5°C in an ice bath. Methanesulfonyl chloride diluted with toluene (0.5vols) is slowly added to the cooled solution, keeping the temperature below 10°C. Once the addition is finished, the reaction is allowed to warm-up to room temperature. Water (6.6vols) is added and the mixture is filtered and cake slurried in Toluene (2 vols). The cake is then washed with Toluene (2 vols) and dried in a vacuum oven at 40°C overnight.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

147

1-(5-Chloro-2-pyridinyl)-piperazine

- Piperazine (4 eq) is charged in the reaction vessel as a solid. At room temperature pyridine (1.43 vols) is added to the vessel followed by toluene (2.14 vols). The final slurry is stirred and heated to reflux at 120°C to obtain a complete solution. To a separate vessel charge 2,5-dichloropyridine (DCP) followed by Toluene (1.43 vols) to dissolve the solid. The dissolution is endothermic, and it is necessary to warm up the solution to ~ 30°C to get complete solution. The solution containing DCP is then slowly discharged into the reaction vessel over 5 hours. At this point the remaining amount of DCP should be about 20%. The reaction is left refluxing overnight to reach completion.
- The reaction mixture is allowed to cool to room temperature, then water is added (6 vols). The two layers are separated, and the aqueous phase is re-extracted with Toluene (5 vols). The two organic layers are combined and re-washed with H₂O (6 vols). Finally, the organic layer is washed with brine (6 vols).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

148

(5S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione and (5R)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione

The corresponding racemic material (23mg) was dissolved in 8 mL of isoHexane/EtOH (25/75) and separated into the pure enantiomers by using the following Gilson HPLC system:

Column: CHIRALCEL OD, 2.0x25 cm, flow = 6.0 mL/min, eluent = isoHexane/EtOH (25/75), temp = ambient, detector UV = 230nm.

The enantiomers were collected and analysed on a CHIRALCEL OD-H₂, 0.46x25 cm, 0.5 mL/min, isoHexane/EtOH (25/75), ambient temperature, 220nm.

R_t = 11.5 min. ee>99% for the faster eluting enantiomer, 8.7mg (37%).

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH⁺).

[α]_D = -26.4° (c=0.0022 g/mL, EtOH, t=20°C)

R_t = 14.5 min. ee=98 % for the slower eluting enantiomer, 9mg (39%).

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH⁺).

[α]_D = +24.5° (c=0.0026 g/mL, EtOH, t=20°C)

WO 02/074750

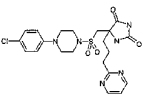
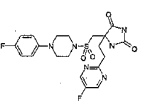
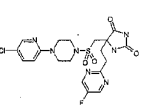
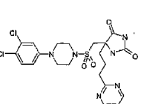
PCT/SE02/00475

149

EXAMPLE 15

The following compounds were prepared using a method analogous to that described in Example 13 or 14.

5

<u>5-[4-(4-Chloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione</u>	 m/z 493 (MH⁺)
<u>5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-[2-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-ethyl]-imidazolidine-2,4-dione</u>	 m/z 481 (MH⁺)
<u>5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-[2-(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-ethyl]-imidazolidine-2,4-dione</u>	 m/z 498 (MH⁺)
<u>5-[4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-(3-pyrimidin-2-yl-propyl)-imidazolidine-2,4-dione</u>	 m/z 527 (MH⁺)

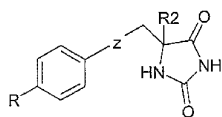
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

150

EXAMPLE 16

Compounds with the general formula



were synthesised according to the method described in Example 13.

KETONE INTERMEDIATES

R	R2	z	Analysis ⁽¹⁾
	Me	S	GC/MS m/z 242 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 267 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 326 (M ⁺)
	Me	SO2	LC/MS m/z 275 (MH ⁺)
	Me	SO2	-

⁽¹⁾: For NMR-data see experimental part.**1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one**

1-[(4-bromophenyl)thio]propan-2-one (357 mg, 1.46 mmol) was treated with phenyl
 boronic acid (231 mg, 1.89 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro
 palladium (II) complex with dichloromethane (1:1) (36 mg), toluene (20 ml), methanol

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

151

(7.5 ml), saturated sodium carbonate solution (3.5 ml) and were stirred together at 80 °C for 18 hours. After cooling the reaction mixture was treated with dilute hydrochloric acid and extracted into ethyl acetate. The product was purified by flash chromatography on silica, eluting with 25 % ethyl acetate : iso-hexane to give 277 mg product.

5 GC/MS m/z: 242 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59 (4H, m).

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one

10

4'-[(2-oxopropyl)thio]-1,1'-biphenyl-4-carbonitrile

GC/MS m/z: 267 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.34 (3H, s); 3.75 (2H, s); 7.44, 7.54 (4H, abq, J=8.5 Hz); 7.67, 7.74 (4H, abq, J=8.5 Hz).

15

1-({4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl}thio)propan-2-one

GC/MS m/z: 326 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.34 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.30 (2H, d); 7.43 (2H, d); 7.51 (2H, d); 7.58 (2H, d).

20

1-(1,1'-biphenyl-4-ylsulfonyl)propan-2-one

1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one (69 mg, 0.28mmol) was stirred at room temperature with sodium bicarbonate (72 mg, 0.85 mmol), oxone ((525 mg, 0.85 mmol), water (5 ml) and methanol (10ml) for 3 hours. Water (50 ml) was added and the product extracted into ethyl acetate (3 x 25 ml). The extracts were brine washed, sodium sulphate dried and evaporated to give 78 mg (99%) product that was of sufficient purity to use without further purification.

25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

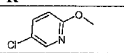
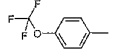
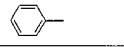
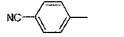
152

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH⁺).¹H NMR (CDCl₃): δ 2.47 (3H, s); 4.22 (2H, s); 7.44-7.54 (3H, m); 7.64 (2H, d); 7.80, 7.97 (4H, abq, J=8.6 Hz).**4'-[(2-oxopropyl)sulfonyl]-1,1'-biphenyl-4-carbonitrile**

5 The title compound was prepared as described in the synthesis of 1-(1,1'-biphenyl-4-ylsulfonyl)propan-2-one.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.48 (3H, s); 4.23 (2H, s); 7.74 (2H, d); 7.81 (4H, t); 8.02 (2H, d).**HYDANTOINS OF FORMULA II**

10 The following compounds were prepared as described in the synthesis of (5R,S)-5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione (Example 13).

R	R2	z	Analysis ⁽¹⁾
	Me	SO2	m/z 396 (MH ⁺)
	Me	S(O)	m/z 413 (MH ⁺)
	Me	SO2	m/z 345 (MH ⁺)
	Me	SO2	m/z 370 (MH ⁺)

15 ⁽¹⁾: For NMR-data see experimental part.

(5R,S)-14-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-benzenesulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 396 (MH⁺).

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.27 (3H, s); 3.71, 3.78 (1H each, ABq, J=15.0); 7.23 (1H, d); 7.36-7.41 (2H, m); 7.82-7.87 (3H, m); 8.04 (1H, dd); 8.27 (1H, d); 10.79 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

153

5-chloro-2-([4-(methylsulfonyl)phenyl]oxy)pyridine

2,5-dichloropyridine (1.48g; 10mmol), 4-methylsulfonylphenol (1.89g; 11mmol) and Cs_2CO_3 (4.24g; 13mmol) was slurried in 75mL of NMP. The slurry was heated to approx
 5 170°C over night. After cooling the Cs_2CO_3 was filtered off and the solvent was extracted
 between H_2O and EtOAc. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated.
 Heptane:EtOAc 2:1 was added to the residue and the crystals was filtered off. 1.42 g
 (50%).

LC-MS(APCI) m/z 284 (MH+).

10 ^1H NMR CDCl_3 : δ 3.09 (3H, s); 7.02 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.76 (1H, dd); 8.00 (2H, d);
 8.17 (1H, s).

5-methyl-5-[(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl)sulfinyl]methyl]imidazolidine-2,4-dione

15 5-methyl-5-[(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl)thio)methyl]imidazolidine-2,4-
 dione (48 mg, 0.112 mmol) was stirred at room temperature with oxone (50 mg), sodium
 bicarbonate (50 mg), water (5 ml) and Methanol (10 ml) for 18 hours. The solid was
 filtered off and crystallised from ethanol to give 20 mg of the title compound.

LC-MS(APCI) m/z very weak 413 (MH+).

20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.41 (3H, s); 3.04-3.27 (2H, m); 7.47 (2H, d); 7.67-7.73 (2H, m);
 7.78-7.90 (5H, m); 8.21 and 8.37 (1H, 2 s); 10.79 and 10.91 (1H, 2 s)

5-methyl-5-[(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl)thio)methyl]imidazolidine-2,4-dione

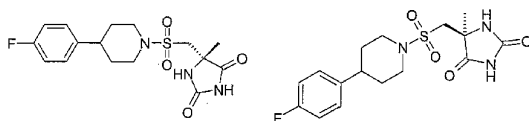
LC-MS(APCI) m/z very weak 397 (MH+).

25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77
 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

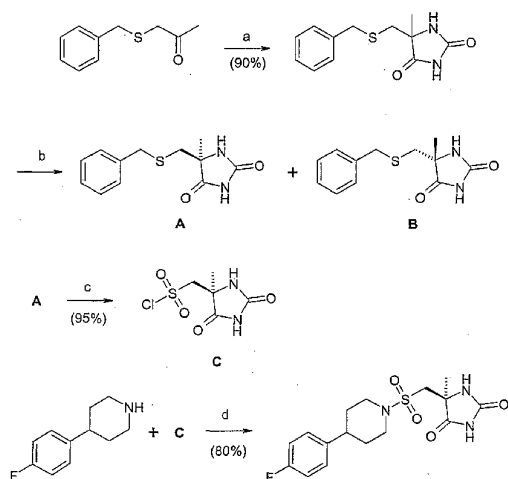
154

5-[(1,1'-biphenyl-4-ylsulfonyl)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dioneLC-MS(APCI) m/z 345 (MH⁺).¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.27 (3H, s); 3.72, 3.81 (2H, abq, J=15.3 Hz); 7.45 (1H, t); 7.52 (2H, t); 7.76 (2H, d); 7.82 (1H, s); 7.88, 7.94 (4H, abq, J=8.9 Hz); 10.80 (1H, bs).4'-[[(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)methyl]sulfonyl]-1,1'-biphenyl-4-carbonitrileLC-MS(APCI) m/z very weak 370 (MH⁺).¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (3H, s); 3.74, 3.84 (2H, abq, J=16.0 Hz); 7.81 (1H, s); 7.91-8.03 (8H, m); 10.81 (1H, s).EXAMPLE 17Synthesis of enantiomeric pure hydantoinsRepresentative synthetic route is shown overleaf.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

155



Reagents and conditions: a) KCN, NH₄CO₃, EtOH/H₂O, +90°C, 3h. b) Chiral separation, CHIRALPAK AD, Methanol as eluent. c) Cl₂ (g), AcOH/H₂O, <+15°C, 25min. d) Diisopropylethylamine, THF, -20°C, 30 min.

5

Experimental procedures

(5S)-5-([(4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)sulfonyl]methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

4-(4-Fluorophenyl)piperidine hydrochloride (63 mg, 0.29 mmol) was taken up in 3 mL of dry THF, neutralized with diisopropylethylamine (50 μ L, 0.29 mmol) and cooled on an ice-water bath. [(4S)-4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride (80 mg, 0.35 mmol) was added and after stirring for 10 min, diisopropylethylamine (50 μ L, 0.29 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature until LC-MS (APCI) indicated consumption of the amine. The reaction mixture was evaporated

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

156

and the residue taken up in EtOH and heated to 50 °C and allowed to cool before water was added. The precipitated product was collected and washed with EtOH/water and dried in vacuum to yield 87 mg.

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺).

5 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, dd); 7.11 (2 H, dd); 3.61 (2 H, dd); 3.50, 3.33 (1 H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 2.91-2.80 (2 H, m); 2.67-2.57 (1 H, m); 1.82 (2 H, d); 1.62 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

The starting materials were prepared as follows:

10

5-methyl-5-[(phenylmethyl)thio]methylimidazolidine-2,4-dione

A steel vessel was charged with ethanol and water (315 mL/135 mL).

31.7 g (0.175 mol) of benzylthioacetone, 22.9 g (0.351 mol) of potassium cyanide and 84.5 g (0.879 mol) of ammonium carbonate was added. The closed reaction vessel was kept in an oil bath (bath temperature 90 °C) under vigorous stirring for 3 h.

The reaction vessel was cooled with ice-water (0.5 h), the yellowish slurry was evaporated to dryness and the solid residue partitioned between 400 mL water and 700 mL ethylacetate and separated. The water-phase was extracted with ethylacetate (300 mL). The combined organic phases were washed with saturated brine (150 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to dryness. If the product did not crystallize, 300 mL of dichloromethane was added to the oil. Evaporation gave the product as a slightly yellowish powder, 43.8 g (90%).

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺).

25 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, $J=14.0$ Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO- d_6): δ 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

157

(5S)-5-methyl-5-[(phenylmethyl)thio]methylimidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared by chiral separation of the racemic material using a 250mm x 50mm column on a Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system. The stationary phase used was CHIRALPAK AD, eluent=Methanol, flow=89mL/min,

5 temp=ambient, UV=220nm, sample conc=150mg/mL, injection volume=20mL.

Retention time for title compound = 6 min.

Analysis of chiral purity was made using a 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD column from Daicel, flow=0.5mL/min, eluent=Ethanol, UV=220nm, temp=ambient.

Retention time for title compound = 9.27min.

10 Purity estimated to >99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺).

[α]_D=-30.3° (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

15 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

(5R)-5-methyl-5-[(phenylmethyl)thio]methylimidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared by chiral separation of the racemic material using a

20 250mm x 50mm column on a Dynamic Axial Compression Preparative HPLC system. The stationary phase used was CHIRALPAK AD, eluent=Methanol, flow=89mL/min,

temp=ambient, UV=220nm, sample conc=150mg/mL, injection volume=20mL.

Retention time for title compound = 10 min.

Analysis of chiral purity was made using a 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD column

25 from Daicel, flow=0.5mL/min, eluent=Ethanol, UV=220nm, temp=ambient.

Retention time for title compound = 17.81 min.

Chiral purity estimated to >99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH⁺).

[α]_D=+30.3° (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

158

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97, 36.40, 23.16.

5

[(4S)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride

(5S)-5-methyl-5-[[[(phenylmethyl)thio]methyl]imidazolidine-2,4-dione (42.6g; 0.17mol)

was dissolved in a mixture of AcOH (450 mL) and H₂O (50 mL). The mixture was

immersed in an ice/water bath, Cl₂ (g) was bubbled through the solution, the flow of gas

10 was adjusted so that the temperature was kept below +15 °C. After 25 min the solution

became yellow-green in colour and a sample was withdrawn for LC/MS and HPLC

analysis. It showed that starting material was consumed. The yellow clear solution was

stirred for 30 min and an opaque solution /slurry was formed.

The solvent was removed on a rotary evaporator using waterbath with temperature held at

15 +37°C. The yellowish solid was suspended in Toluene (400mL) and solvent removed on

the same rotary evaporator. This was repeated once more.

The crude product was then suspended in iso-Hexane (400mL) and warmed to +40°C

while stirring, the slurry was allowed to cool to room temperature before the insoluble

product was removed by filtration, washed with iso-Hexane (6x100mL), and dried under

20 reduced pressure at +50°C over night. This gave the product as a slightly yellow powder.

Obtained 36.9 g (95%) of the title compound.

Purity by HPLC = 99%, NMR supported that purity.

[α]_D²⁰ = -12.4° (c=0.01 g/mL, THF, T=20°C).

¹H NMR (THF-d₃) δ: 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, J=14.6Hz);

25 1.52 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (THF-d₃) δ: 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

159

[(4R)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride

Following the procedure described for [(4S)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride.

Starting from (5R)-5-methyl-5-[[[(phenylmethyl)thio]methyl]imidazolidine-2,4-dione
 5 (10.0g, 40mmol).

Obtained 8.78g (96% yield) of the title compound.

Purity by NMR > 98%.

$[\alpha]_D^{25} = +12.8^\circ$ (c=0.01g/mL, THF, T=20°C).

$^1\text{H NMR}$ (THF- d_8): δ 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, $J=14.6\text{Hz}$);

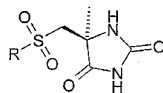
10 1.52 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (THF- d_8): δ 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.

EXAMPLE 18

Compounds with the general formula

15



were synthesised according to the method described in Example 17.

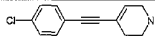
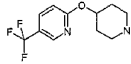
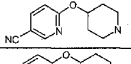
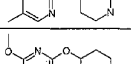
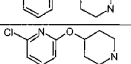
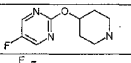
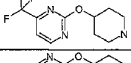
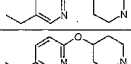
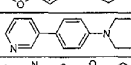
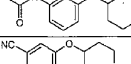
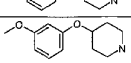
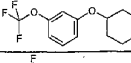
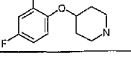
20 **AMINE INTERMEDIATES**

Amine	Analysis
	m/z 246 (MH $^+$); $^1\text{H NMR}$ data
	m/z 185 (MH $^+$); $^1\text{H NMR}$ data
	m/z 198 (MH $^+$); $^1\text{H NMR}$ data

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

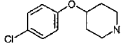
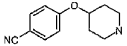
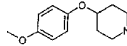
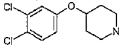
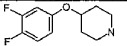
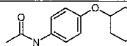
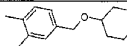
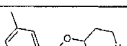
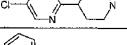
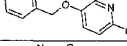
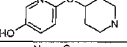
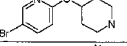
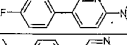
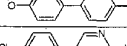
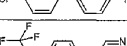
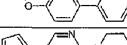
160

	m/z 218/220 3:1 (MH ⁺); ¹ H NMR data
	m/z 247 (MH ⁺); ¹ H NMR data
	m/z 204 (MH ⁺); ¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	¹ H NMR data
	m/z 225 (MH ⁺)
	m/z 240 (MH ⁺)
	m/z 235 (MH ⁺)
	m/z 203 (MH ⁺)
	m/z 208 (MH ⁺)
	m/z 262 (MH ⁺)
	m/z 214 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

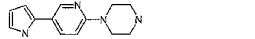
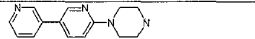
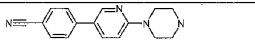
161

	m/z 212 (MH ⁺)
	m/z 203 (MH ⁺)
	m/z 208 (MH ⁺)
	m/z 246 (MH ⁺)
	m/z 214 (MH ⁺)
	m/z 235 (MH ⁺)
	m/z 220 (MH ⁺)
	m/z 220 (MH ⁺)
	m/z 197 (MH ⁺); ¹ H NMR data
	m/z 285 (MH ⁺)
	m/z 195 (MH ⁺); ¹ H NMR data
	m/z 257, 259 (MH ⁺)
	m/z 258 (MH ⁺)
	m/z 270 (MH ⁺)
	m/z 274, 276 (MH ⁺)
	m/z 324 (MH ⁺)
	m/z 230 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

162

	m/z 229 (MH ⁺)
	m/z 241 (MH ⁺)
	m/z 265 (MH ⁺)

All other amines used are commercially available or earlier described.

4-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}piperidine trifluoroacetic acid

Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0.0075 mmol), LiCl (190 mg, 4.5 mmol), *tert*-butyl 4-
 5 {[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (0.50 g 1.5
 mmol), 4-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (0.43 g, 2.1 mmol) and aq Na₂CO₃ (2 mL,
 2N solution) were mixed in 5.2 mL DME and heated at 85 °C for 3h followed by cooling
 to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was
 partitioned between DCM (10 mL), aq Na₂CO₃ (10 mL, 2N solution) and conc NH₄OH
 10 (0.6 mL). The layers were separated and the aqueous layer extracted with DCM (3 x 10
 mL). The combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated. Purification by
 column chromatography (Si
 O₂, Heptane/Ethylacetate/DCM 5:1:1) gave *tert*-butyl 4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3,6-
 dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (0.27g, 52%). The product and 5% Pd/C (30 mg) was
 15 mixed in MeOH (3 mL) and stirred under H₂ (1 atm) for 24 h. The mixture was filtered
 through Celite and concentrated to give *tert*-butyl 4-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]piperidine-1-carboxylate (0.23g, 86%). The crude product was
 dissolved in a mixture of TFA (2 mL) and DCM (4 mL) and stirred at RT for 2 h. The
 reaction mixture was concentrated and purified by preparative HPLC to give the title
 20 compound (0.14 g, 58%, three steps 26%).

LC-MS (APCI) m/z 246 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.38 (1 H, bs); 8.97 (1 H, bs); 7.26 (2 H, d); 7.20 (2 H, d); 3.60 (2 H,
 bd); 3.07 (2 H, q); 2.88-2.72 (1 H, m); 2.18-2.01 (4 H, m).

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -58.35 (3F), -76.19 (3F).

25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

163

4-[(4-chlorophenyl)ethynyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride

PdCl₂(PPh₃)₂ (47 mg, 0.07 mmol) and CuI (13 mg, 0.07 mmol) were dissolved in Et₃N (2.7 mL) and THF (8.4 mL) under a stream of argon and stirred for 10 min. A solution of *tert*-butyl 4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (0.46 g 1.4 mmol) and 2-ethynylpyridine (152 μ L, 1.5 mmol) in 3.5 mL THF was added. The reaction mixture was stirred at RT for 2h, diethyl ether was added and the precipitate was filtered off. The clear solution was washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, Brine and dried (Na₂SO₄). Concentration and purification by column chromatography (SiO₂, Heptane/Diethyl ether 1:2) gave *tert*-butyl 4-[(4-chlorophenyl)ethynyl]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (0.26 g, 58%). The product was dissolved in THF (3 mL) and conc HCl (3 mL) and stirred at RT for 30 min. Concentration several times with toluene and EtOH gave the title compound (0.20 g, 98%, two steps 57%).

LC-MS (APCI) *m/z* 218/220 3:1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.25 (2 H, bs); 7.49-7.44 (4 H, m); 6.24-6.11 (1 H, m); 3.75-3.63 (2 H, m); 3.25-3.15 (2 H, m); 2.48-2.42 (2 H, m).

The following amines were prepared in a similar way as described for 4-[(4-chlorophenyl)ethynyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride.

2-(1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-ylethynyl)pyridine

LC-MS (APCI) *m/z* 185 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.59-8.55 (1 H, m); 7.64 (1 H, dt); 7.43-7.39 (1 H, m); 7.20 (1 H, ddd); 6.30 (1 H, bs); 3.51 (2 H, q); 3.04 (2 H, t); 2.37-2.31 (2 H, m).

4-[(4-methylphenyl)ethynyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

LC-MS (APCI) *m/z* 198 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.91 (1 H, bs); 7.33 (2 H, d); 7.15 (2 H, d); 6.06 (1 H, bs); 3.93-3.80 (2 H, m); 3.49-3.335 (2 H, m); 2.73-2.60 (2 H, m); 2.37 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

164

2-(Piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyridine

Sodium hydride (0.52g, 12 mmol, 55% in oil) was washed twice in hexane, and suspended in dry dimethoxyethane (30 ml). 4-hydroxypiperidine (1.21g, 12 mmol) and 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine was dissolved in dry dimethoxyethane (30 ml). The solution was added dropwise to the sodium hydride-suspension. The reaction was stirred at 80 °C under nitrogen over night. After cooling. Water was carefully added to the mixture and the solvents were removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 80:20:2 EtOAc/MeOH/Et₃N affording 1.7g (63%) of the title compound as a yellow oil, which crystallised after a few hours.

LC-MS (APCI) m/z 247.1 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.40 (1 H, s); 7.74 (1 H, dd, J=2.52, 8.70 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.74 Hz); 5.25-5.17 (1 H, m); 3.19-3.08 (2 H, m); 2.83-2.73 (2 H, m); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.83 (1 H, s); 1.73-1.62 (2 H, m).

The following amines were prepared in a similar way as described in the synthesis of 2-(Piperidin-4-yloxy)-5-trifluoromethyl-pyridine.

6-(Piperidin-4-yloxy)-nicotinonitrileLC-MS (APCI) m/z 204.2 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.45 (1 H, s); 7.76 (1 H, dd, J=2.40, 8.77 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.77 Hz); 5.28-5.17 (1 H, m); 3.19-3.09 (2 H, m); 2.83-2.74 (2 H, m); 2.10-2.01 (2 H, m); 1.74-1.63 (2 H, m).

25

5-Methyl-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 7.90 (1 H, s); 7.46 (1 H, dd, J=2.47, 8.46 Hz); 6.68 (1 H, d, J=8.50 Hz); 5.07-4.98 (1 H, m); 3.15-3.07 (2 H, m); 2.82-2.73 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 2.07-1.97 (2 H, m); 1.84-1.74 (2 H, m).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

165

2-Methoxy-6-(piperidin-4-yloxy)-pyridine

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.44 (1 H, t, *J*=7.90 Hz); 7.25 (2 H, dd, *J*=1.83, 7.90 Hz); 5.19-5.11 (1 H, m); 3.82 (3 H, s); 3.23-3.16 (2 H, m); 2.96-2.88 (2 H, m); 2.13-2.05 (2 H, m); 1.89-1.79 (2 H, m).

2-chloro-6-(piperidine-4-yloxy)-pyridine

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 7.64 (1 H, dd, *J*=7.60, 8.22 Hz); 6.96 (1 H, dd, *J*=0.66, 7.60 Hz); 6.73 (1 H, dd, *J*=0.60, 8.19 Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.28-3.18 (2 H, m); 3.05-2.94 (2 H, m); 2.19-2.07 (2 H, m); 1.93-1.80 (2 H, m).

5-Fluoro-2-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidine

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (2 H, s); 5.16-5.06 (1 H, m); 3.29-3.18 (2 H, m); 2.98-2.87 (2 H, m); 2.21-2.08 (2 H, m); 1.97-1.81 (2 H, m).

2-(Piperidin-4-yloxy)-4-trifluoromethyl-pyrimidine

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.75 (1 H, d, *J*=4.93 Hz); 7.27 (1 H, d, *J*=5.07 Hz); 5.39-5.30 (1 H, m); 3.44-3.33 (2 H, m); 3.28-3.17 (2 H, m); 2.35-2.10 (4 H, m).

5-Ethyl-2-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidine

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 8.40 (2 H, s); 5.16-5.08 (1 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.77-2.70 (2 H, m); 2.60 (2 H, q, *J*=7.66, 15.28 Hz); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.76-1.66 (2 H, m); 1.23 (3 H, t, *J*=7.63 Hz).

5-Methoxy-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine; hydrochloride

4-(5-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (45 mg, 0.14 mmol) was dissolved in THF (3 ml) and conc. HCl (2 ml) was added. The reaction was stirred at room temperature for 2 hrs after which the solvents were removed *in vacuo* and

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

166

the remaining water was removed by azeotropic evaporation using EtOH/Toulene affording 35 mg (97%) of the title compound as oily crystals.
LC-MS (APCI) m/z 225.1 (MH⁺).

5 The starting material was prepared as follows:

2-Chloro-5-methoxy-pyridine 1-oxide

2-chloro-5-methoxy-pyridine (200 mg, 1.39 mmol) and mCPBA (360 mg, 2.09 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was then diluted with CH₂Cl₂ and washed with 10% aqueous K₂CO₃ and brine and dried over Na₂SO₄. The solvent were removed *in vacuo* affording 140 mg (63%) of the title compound as white crystals.
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.30 (1 H, d, J=2.72 Hz); 7.68 (1 H, d, J=9.23 Hz); 7.08 (1 H, dd, J=2.70, 9.23 Hz); 3.31 (3 H, s).

15 4-(5-Methoxy-1-oxo-pyridin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Potassium *tert*-butoxide (128 mg, 1.14 mmol) was dissolved in dry THF (10 ml) and 4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (177 mg, 0.88 mmol) dissolved in dry THF (5 ml) was added under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes after which 2-Chloro-5-methoxy-pyridine 1-oxide (140 mg, 0.88 mmol) dissolved in dry THF (5 ml) was added. The reaction was stirred for 3 days at room temperature. The solvent were removed and the residue was partitioned between H₂O and CHCl₃. The organic phase was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent were removed *in vacuo* affording 245 mg (86%) of the title compound as a brown oil.
25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95-7.93 (1 H, m); 6.86-6.84 (2 H, m); 4.95-4.85 (1 H, m); 3.79 (3 H, s); 3.25-3.14 (2 H, m); 3.07-2.96 (2 H, m); 1.98-1.79 (4 H, m); 1.46 (9 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

167

4-(5-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

4-(5-Methoxy-1-oxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg, 0.62 mmol) was dissolved in EtOH (5 ml). Indium (498 mg, 4.34 mmol) and saturated aqueous NH₄Cl (4ml) was added to the solution and the reaction was refluxed for 4 days.

5 The mixture was filtered through celite after cooling and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel eluting with 5:1 Heptane/EtOAc affording 50 mg (26%) of the title compound as a yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.77 (1 H, d, *J*=3.06 Hz); 7.20 (1 H, dd, *J*=3.07, 8.89 Hz); 6.66 (1 H, d, *J*=8.99 Hz); 5.14-5.07 (1 H, m); 3.80 (3 H, s); 3.79-3.72 (2 H, m); 3.31-3.23 (2 H, m);

10 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.64 (2 H, m); 1.47 (9 H, s).

4-(4-Pyridin-3-yl-phenyl)piperazine; hydrochloride

4-(4-Pyridin-3-yl-phenyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (60 mg, 0.18 mmol) in THF (3 ml) and conc. HCl (3 ml) was stirred for 1 hr. The solvents were removed in

15 *vacuo* and the remaining water was removed by azeotropic evaporation using EtOH/Toluene, affording 50 mg (100%) of the title compound as a yellow powder.

LC-MS (APCI) *m/z* 240.2 (MH⁺).

The starting material was prepared as follows:

20

4-(4-Iodophenyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

was prepared according to La Clair in *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37(3), 325-329 in 55% overall yield starting from *N*-phenylpiperazine (19 mmol).

25 4-(4-Pyridin-3-yl-phenyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(Ref. Wellmar et al. *J. Heterocycl. Chem.* 32(4), 1995, 1159-1164.)

4-(4-Iodophenyl)piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.272 g, 0.70 mmoles), 3-pyridylboronic acid (0.078 g, 0.64 mmoles), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.024 g, 0.02 mmoles), 1 M sodium hydrogencarbonate (1.0 mL) and 1,2-dimethoxyethane (1.5

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

168

mL) were stirred under nitrogen at 84°C for 3 hours, taken up in ethyl acetate and washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, concentrated with silica (1 g) by rotary evaporation to give a solid which was applied on a short silica column. Elution with dichloromethane, dichloromethane/ethyl acetate (4:1) and neat ethyl acetate gave 0.060 g (32% yield) of the title compound as a white solid and 0.060 g of starting material (the iodide), respectively. Yield was calculated from amount of converted iodide.

LC-MS (APCI) m/z 340.3 (MH⁺).

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 8.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 8.43 (1H, m); 8.04 (1H, m); 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.47 (1H, m); 7.10 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 3.59 (4H, m); 3.22 (4H, m); 1.50 (9H, s).

***N*-[3-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-acetamide; hydrochloride**

4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (300 mg, 1.5 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ and cooled to -10°C. Polymer bound triphenylphosphine (750 mg, 2.25 mmol) was added and allowed to swell. *N*-(3-Hydroxy-phenyl)-acetamide (340 mg, 2.25 mmol) dissolved in dry THF was added and the reaction was stirred at -10°C for 10 minutes after which DEAD (0.35 ml, 2.25 mmol) was added dropwise to the mixture. The reaction was stirred over night allowing the temperature rise to room temperature. The polymer was filtered off, using a short plug of silica with Toluene/EtOAc (5:1) as eluent. The volume of the combined fractions was reduced by rotary evaporation and the solution was washed with 5% aqueous KOH and water, dried over Na₂SO₄ and the solvent removed *in vacuo*. The resulting white powder was dissolved in THF (10 ml) and conc. HCl (10 ml) and stirred at ambient temperature for 1 hr. The solvents were removed *in vacuo* and the remaining water was removed by azeotropic evaporation using EtOH/Toulene, affording 230 mg (57%) of the title compound as a white powder.

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH⁺).

The following amines were prepared in a similar way as described described in the synthesis N-[3-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-acetamide.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

169

3-(Piperidin-4-yloxy)-benzonitrileLC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH⁺).**4-(3-Methoxy-phenoxy)-piperidine**5 LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH⁺).**4-(3-Trifluoromethoxy-phenoxy)-piperidine**LC-MS (APCI) m/z 262.1 (MH⁺).10 **4-(2,4-Difluoro-phenoxy)-piperidine**LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH⁺).**4-(4-Chloro-phenoxy)-piperidine**LC-MS (APCI) m/z 212.2 (MH⁺).

15

4-(Piperidin-4-yloxy)-benzonitrileLC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH⁺).**4-(4-Methoxy-phenoxy)-piperidine**20 LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH⁺).**4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-piperidine**LC-MS (APCI) m/z 246.1 (MH⁺).25 **4-(3,4-Difluoro-phenoxy)-piperidine**LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH⁺).**N-[4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-acetamide**LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

170

4-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]oxy)piperidine hydrochlorideLC-MS (APCI) m/z 220 (MH⁺).**4-[(2,5-dimethylphenyl)methyl]oxy)piperidine hydrochloride**LC-MS (APCI) m/z 220 (MH⁺).**5-chloro-2-piperidin-4-ylpyridine hydrochloride**

Zn dust (225 mg, 3.5 mmol) was stirred in THF (1 mL) under Ar and 1,2-dibromoethane (50 µL) was added at room temperature. The mixture was heated to 65 °C for 3 min and allowed to cool to room temperature before trimethylsilyl chloride (70 µL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of 4-iodo-N-Boc-piperidine (840 mg, 2.7 mmol) in THF (1.5 mL) was slowly added and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 2h. Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) and P(2-furyl)₃ (23 mg, 0.10 mmol) were mixed in THF (0.5 mL), the mixture stirred at room temperature for 10 min and then added to the organozinc reagent solution, followed by 2-bromo-5-chloropyridine (624 mg, 3.24 mmol) in THF (1 mL) and DMA (4 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h, allowed to cool to room temperature and then filtered through Celite and diluted with EtOAc. The filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried Na₂SO₄ and concentrated. Purification on SiO₂ eluting with heptane/EtOAc 95:5 to 2:1 gave *tert*-butyl 4-(5-chloropyridin-2-yl)piperidine-1-carboxylate as a yellow oil (128 mg, 16%). The oil was dissolved in THF (1.5 mL) and conc HCl (1.5 mL) and stirred at RT for 30 min. Concentration several times with toluene and EtOH gave the title compound (89 mg, 89%).

LC-MS (APCI) m/z 197 (MH⁺).

¹H NMR (MeOD-d₄): δ 8.54 (1 H, d); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.55-3.45 (2 H, m); 3.22-3.06 (3 H, m); 2.19-2.09 (2 H, m); 2.08-1.98 (2 H, m).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

171

5-Benzoyloxy-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine; hydrochloride

The amine was prepared in the same way as described in the synthesis of 5-Methoxy-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine.

LC-MS (APCI) m/z 285 (MH⁺).

5

The starting material was prepared as follows:

2-Chloro-5-benzoyloxy-pyridine

Sodium hydride (55% in oil, 236 mg, 5.40 mmol) washed in Hexane and 2-Chloro-5-hydroxypyridine (350 mg, 2.70 mmol) was suspended in dry DMF (20 ml). After 10 minutes at room temperature Benzylbromide (0.32 ml, 2.70 mmol) was added and the mixture was stirred for an additional 2 hrs. The reaction was diluted with water and extracted with EtOAc (3*50 ml). The combined organic layers were washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed by rotary evaporation, affording 520 mg (88%) of the title compound as a yellow oil.

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=3.00 Hz); 7.55 (1H, dd, J=3.15, 8.81 Hz); 7.48-7.31 (6H, m); 5.19 (2H, s).

20 **2-Chloro-5-benzoyloxy-pyridine 1-oxide**

The amine was prepared in the same way as described in the synthesis of 2-Chloro-5-methoxy-pyridine 1-oxide.

LC-MS (APCI) m/z 236 (MH⁺).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.38 (1H, d, J=2.61 Hz); 7.69 (1H, d, J=9.28 Hz); 7.47-7.33 (5H, m); 7.15 (1H, dd, J=2.69, 9.15 Hz); 5.19 (2H, s).

4-(5-Benzoyloxy-1-oxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

The compound was prepared as described in the synthesis of 4-(5-Methoxy-1-oxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

172

LC-MS (APCI) m/z 401 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.12 (1H, d, J=2.79 Hz); 7.48-7.32 (5H, m); 7.19 (1H, d, J=9.16 Hz); 7.07 (1H, dd, J=2.88, 9.18 Hz); 5.13 (2H, s); 4.84-4.76 (1H, m); 3.20-3.11 (2H, m); 3.00-2.87 (2H, m); 1.86-1.78 (2H, m); 1.59-1.49 (2H, m); 1.40 (9H, s).

4-(5-Benzoyloxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

The compound was prepared as described in the synthesis of 4-(5-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (1H, d, J=3.10 Hz); 7.46-7.32 (5H, m); 7.28 (1H, dd, J=3.16, 9.04 Hz); 6.67 (1H, d, J=9.04 Hz); 5.16-5.08 (1H, m); 5.05 (2H, s); 3.84-3.72 (2H, m); 3.33-3.25 (2H, m); 2.02-1.93 (2H, m); 1.76-1.66 (2H, m); 1.49 (9H, s).

5-Hydroxy-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine trifluoroacetic acid

4-(5-Benzoyloxy-1-oxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (476 mg, 1.19 mmol) was dissolved in Methanol (20 ml) and Pd(OH)₂ (30 mg) was added. The mixture was hydrogenated at 1 atm and room temperature for 24 hrs. The catalyst was filtered off, and the mixture was purified using preparative HPLC affording, after freeze drying, 110 mg (30%) of the title compound as a TFA-salt and 34 mg (10%) of the neutral Boc-protected intermediate.

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.66 (1H, d, J=2.94 Hz); 7.20 (1H, dd, J=3.07, 8.82 Hz); 6.68 (1H, d, J=8.93 Hz); 5.12-5.00 (1H, m); 3.29-3.00 (4H, m); 2.16-2.02 (2H, m); 1.93-1.75 (2H, m).

5-Bromo-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine hydrochloride

The amine was prepared in the same way as described in the synthesis of 5-Methoxy-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine.

LC-MS (APCI) m/z 257 + 259 (MH⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

173

The starting material was prepared as described in the synthesis of 4-(5-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester:

5 4-(5-Bromo-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

LC-MS (APCI) *m/z* 357 + 359 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.26 (1H, dd, *J*=0.53, 2.67 Hz); 7.88 (1H, dd, *J*=2.66, 8.81 Hz); 6.80 (1H, dd, *J*=0.53, 8.79 Hz); 5.15-5.07 (1H, m); 3.72-3.64 (2H, m); 3.20-3.09 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.58-1.48 (2H, m); 1.40 (9H, s).

10

4-(5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride

4-(5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine-1-carbaldehyde (98 mg, 0.34 mmol) was dissolved in MeOH (5 ml) and conc. HCl (12M, 5 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature over night. The solvents were removed *in vacuo* and the remaining
15 water was removed by azeotropic evaporation using EtOH/Toulene affording 102 mg (100%) of the title compound as a yellow powder.

LC-MS (APCI) *m/z* 258 (MH⁺).

The starting material was prepared as follows:

20

4-(5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine-1-carbaldehyde

4-(5-Bromo-pyridine-2-yl)-piperazine-1-carbaldehyde (100 mg, 0.37 mmol), 4-Fluorobenzeneboronic acid (55 mg, 0.39 mmol), (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium(II) (10 mg, 0.01 mmol), Toluene (2 ml), EtOH (0.5 ml) and 2M Na₂CO₃
25 solution (0.5 ml, 1 mmol) were heated at 80°C under N₂ overnight. After cooling the mixture was diluted with toluene and separated. The organic phase was washed with water and brine, filtered through a pad of celite and dried over Na₂SO₄. The solvent were removed *in vacuo* affording 100 mg (94%) of the title product as a beige powder.

LC-MS (APCI) *m/z* 286 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

174

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.44 (1H, d, J=2.66 Hz); 8.10 (1H, s); 7.97 (1H, dd, J=2.52, 8.82 Hz); 7.70-7.31 (2H, m); 7.31-7.21 (2H, m); 6.97 (1H, d, J=8.97 Hz); 3.65-3.43 (8H, m).

The following compounds were synthesised as described in the synthesis of 4-(5-(4-Fluorophenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride:

4-(5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 270 (MH⁺).

4-(5-(4-Chloro-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 274, 276 (MH⁺).

4-(5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 324 (MH⁺).

4-(5-Furan-2-yl-pyridine-2-yl)-piperazine hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 230 (MH⁺).

4-(5-(1H-Pyrrol-2-yl)-pyridine-2-yl)-piperazine dihydrochloride

The title compound was prepared from 2-(6-(4-Formyl-piperazine-1-yl)-pyridine-3-yl)-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

LC-MS (APCI) m/z 229 (MH⁺).

4-[3,3']-Bipyridinyl-6-yl-piperazine hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 241 (MH⁺).

4-(6-Piperazine-1-yl-pyridine-3-yl)-benzonitrile hydrochloride

LC-MS (APCI) m/z 265 (MH⁺).

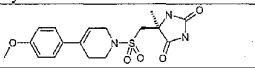
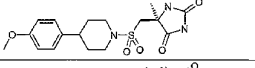
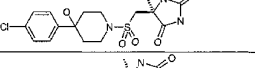
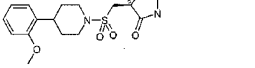
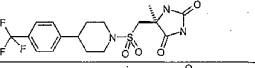
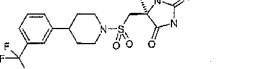
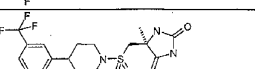
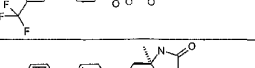
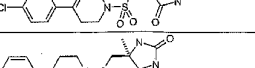
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

175

HYDANTOINS OF FORMULA II

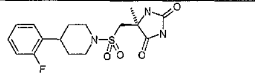
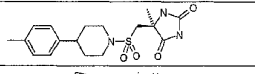
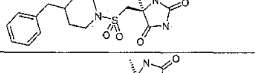
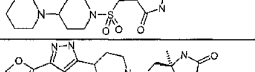
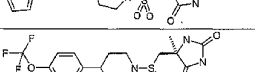
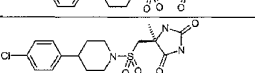
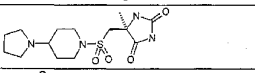
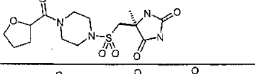
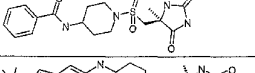
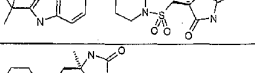
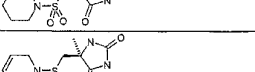
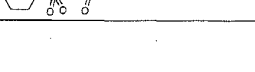
5

Hydantoin	Analysis ⁽¹⁾
	m/z 380 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 402/403 3:1 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 488 (MH ⁺)
	m/z 384/386 3:1 (MH ⁺)
	m/z 370 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

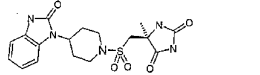
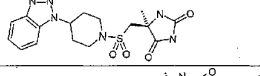
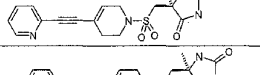
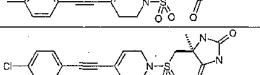
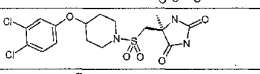
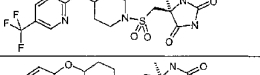
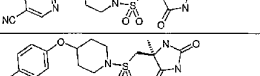
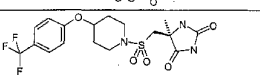
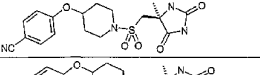
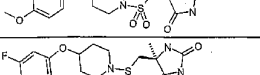
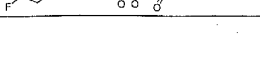
176

	m/z 370 (MH ⁺)
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 359 (MH ⁺)
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 386/388 3:1 (MH ⁺)
	m/z 345 (MH ⁺)
	m/z 375 (MH ⁺)
	m/z 395 (MH ⁺)
	m/z 462 (MH ⁺)
	m/z 276 (MH ⁺)
	m/z 274 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

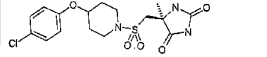
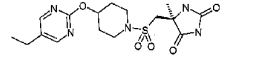
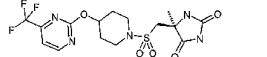
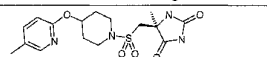
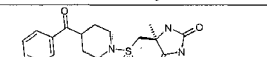
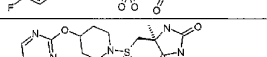
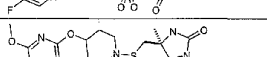
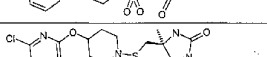
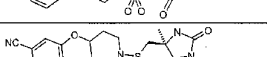
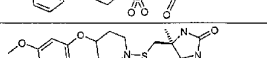
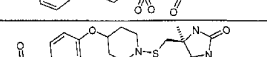
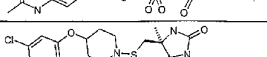
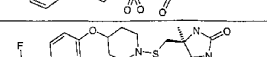
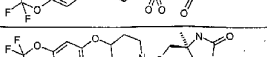
177

	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 375 (MH ⁺)
	m/z 388 (MH ⁺)
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 437 (MH ⁺)
	m/z 394 (MH ⁺)
	m/z 382 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 404 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

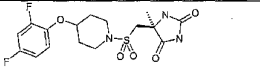
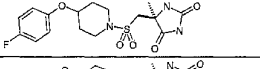
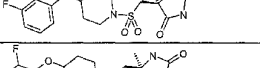
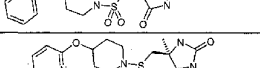
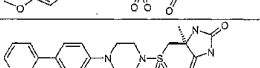
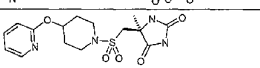
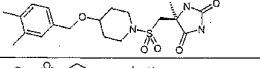
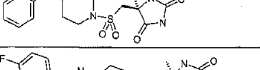
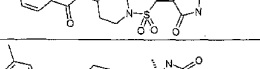
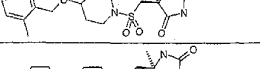
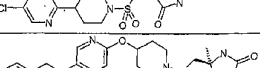
178

	m/z 402 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 438 (MH ⁺)
	m/z 383 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 388 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 403 (MH ⁺)
	m/z 393 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 425 (MH ⁺)
	m/z 402 (MH ⁺)
	m/z 452 (MH ⁺)
	m/z 452 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

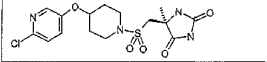
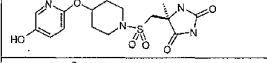
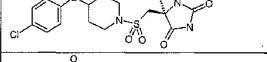
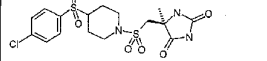
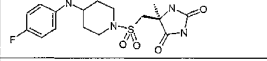
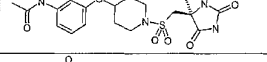
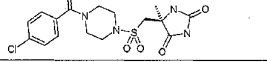
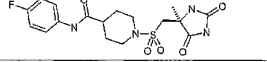
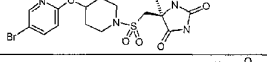
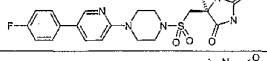
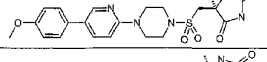
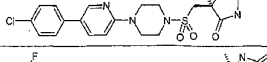
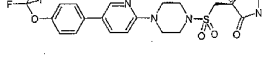
179

	m/z 404 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 430 (MH ⁺)
	m/z 369 (MH ⁺)
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 368 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 387 (MH ⁺)
	m/z 475 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

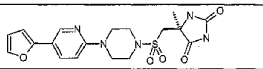
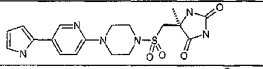
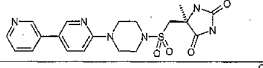
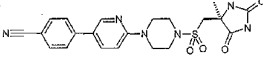
180

	m/z 403 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 418 (MH ⁺)
	m/z 450 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 425 (MH ⁺)
	m/z 415 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)
	m/z 447, 449 (MH ⁺)
	m/z 448 (MH ⁺)
	m/z 460 (MH ⁺)
	m/z 464, 466 (MH ⁺)
	m/z 514 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

181

	m/z 420 (MH ⁺)
	m/z 419 (MH ⁺)
	m/z 431 (MH ⁺)
	m/z 455 (MH ⁺)

⁽¹⁾: For NMR-data see experimental part.

The following compounds were prepared in the same way as (S)-5-((14-(4-fluorophenyl)phenyl)phenyl)sulfonylmethyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione (Example 17) and purified either by precipitation and washing with EtOH/water or by preparative HPLC.

(S)-5-methyl-5-((14-((4-methoxyphenyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)sulfonylmethyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 380 (MH⁺).

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 7.35 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.01 (1 H, dd); 3.92 (2 H, dd); 3.78 (3 H, s); 3.56, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.51-3.46 (2 H, m); 2.62-2.57 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

182

(5S)-5-methyl-5-[(4-{4-(methyloxy)phenyl}piperidin-1-yl)sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.17 (2 H, d); 6.85 (2 H, d); 3.71 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.50 (1 H, part of ABq, J=14.8 Hz); 2.85 (2 H, q); 2.54 (1 H, t); 1.79 (2 H, d); 1.64-1.53 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[(4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 402/404 3:1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.51 (2 H, d); 7.37 (2 H, d); 5.22 (1 H, s); 3.49, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.47-3.35 (2 H, m); 3.15 (2 H, q); 1.93 (2 H, t); 1.64 (2 H, d); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-[(4-{2-(methyloxy)phenyl}piperidin-1-yl)sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.24-7.14 (2 H, m); 6.96 (1 H, d); 6.90 (1 H, t); 3.78 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.02-2.94 (1 H, m); 2.88 (2 H, q); 1.77 (2 H, d); 1.66-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-[(4-{4-(trifluoromethyl)phenyl}piperidin-1-yl)sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (2 H, d); 7.50 (2 H, d); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.88 (2 H, ddd); 2.79-2.68 (1 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.67 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

183

(5S)-5-methyl-5-({4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-1-yl}sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.63-7.52 (4 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, J=14.9 Hz); 2.87 (2 H, ddd); 2.79-2.70 (1 H, m); 1.87 (2 H, d); 1.75-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-({4-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]piperidin-1-yl}sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 488 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 8.00 (2 H, s); 7.93 (1 H, s); 3.64 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, J=14.9 Hz); 2.95-2.81 (3 H, m); 1.89 (2 H, d); 1.83-1.69 (2 H, m); 1.34 (3 H, s).

(5S)-5-({4-[4-chlorophenyl]-3,6-dihydropridin-1(2H)-yl}sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 384/386 3:1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.03 (1 H, s); 7.47 (2 H, d); 7.40 (2 H, d); 6.23 (1 H, app s); 3.85 (2 H, app s); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.39-3.32 (2 H, m); 2.55 (2 H, br s); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-({4-[3-fluorophenyl]piperidin-1-yl}sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.38-7.31 (1 H, m); 7.15-7.08 (2 H, m); 7.05-6.98 (1 H, m); 3.62 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.95-2.80 (2 H, m); 2.68-2.60 (1 H, m); 1.82 (2 H, br d); 1.69-1.58 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

184

(5S)-5-([4-(2-fluorophenyl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36 (1 H, t); 7.30-7.20 (1 H, m);
 7.18-7.12 (2 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.33 (1 H each, ABq); 2.96-2.85 (3 H, m); 1.80 (2
 5 H, brd); 1.69 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-([4-(4-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

10 LC-MS (APCI) m/z 366 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.15-7.07 (4 H, m); 3.60 (2 H, dd);
 3.50, 3.32 (1 H each, ABq); 2.85 (2 H, q); 2.59-2.51 (1 H, m); 2.25 (3 H, s); 1.79 (2 H, br
 d); 1.60 (2 H, ddd).

15 (5S)-5-methyl-5-([4-(phenylmethyl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.70 (1 H, s); 7.96 (1 H, s); 7.29-7.15 (5 H, m); 3.46 (2 H, t);
 3.41, 3.24 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.68 (2 H, dt); 2.52 (2 H, d); 1.54-1.51 (3 H, m);
 20 1.30 (3 H, s).

(5S)-5-([1,4'-bipiperidin-1'-yl]sulfonyl)methyl-5-methylimidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

LC-MS (APCI) m/z 359 (MH⁺).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.25 (1 H, br s); 8.02 (1 H, s); 3.63 (2 H, t); 3.51,
 3.34 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.39 (2 H, d); 3.24 (1 H, t); 2.92 (2 H, q); 2.81 (2 H, t);
 2.07 (2 H, d); 1.82 (2 H, d); 1.74-1.58 (5 H, m); 1.45-1.34 (1 H, m); 1.31 (3 H, s).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -74.48.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

185

(5S)-5-([4-(3-furan-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (1 H, s); 6.64 (1 H, s); 6.53 (1 H, s); 6.34 (1 H, s); 3.61-3.49 (2 H, m); 3.49 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 2.94-2.84 (2 H, m); 2.81-2.72 (1 H, m); 1.98 (2 H, br d); 1.70-1.58 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-([4-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]piperidin-1-yl]sulfonyl)methyl)imidazolidine-2,4-dione

10 LC-MS (APCI) m/z 436 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.40 (2 H, d); 7.28 (2 H, d); 3.70-3.55 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.94-2.80 (2 H, m); 2.73-2.61 (2 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.71-1.57 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

15 (5S)-5-([4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 386/388 3:1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36-7.28 (4 H, m); 3.66-3.54 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.92-2.80 (2 H, m); 2.67-2.58 (1 H, m); 1.81 (2 H, br d); 1.68-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-([4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl)methyl)imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

LC-MS (APCI) m/z 345 (MH⁺).

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.61 (1 H, br s); 8.01 (1 H, s); 3.60 (2 H, t); 3.51, 3.36 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.55-3.47 (2 H, m); 3.27-3.15 (1 H, m); 3.13-3.02 (2 H, m); 2.80 (2 H, t); 2.12 (2 H, br d); 2.07-1.94 (2 H, m); 1.86-1.77 (2 H, m); 1.62-1.49 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -74.02

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

186

(5S)-5-methyl-5-({[4-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}methyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH⁺).

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 4.65 (1 H, dd); 3.80-3.68 (2 H, m); 3.60-3.42 (3 H and water, m); 3.33 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 3.19-3.00 (4 H, m); 2.09-1.92 (2 H, m); 1.87-1.75 (2 H, m); 1.30 (3 H, s).

N-[1-({[4S]-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]methyl}sulfonyl)piperidin-4-yl]benzamide

- 10 LC-MS (APCI) m/z 395 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.30 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.82 (2 H, d); 7.51 (1 H, t); 7.45 (2 H, t); 3.96-3.85 (1 H, m); 3.52 (2 H, t); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.92 (2 H, t); 1.88 (2 H, d); 1.55 (2 H, q); 1.33 (3 H, s).

- 15 (5S)-5-({[4-({[2-(1,1-dimethylethyl)-1H-indol-5-yl]amino}piperidin-1-yl]sulfonyl]methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH⁺).

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 10.37 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz); 6.58 (1 H, s); 6.45 (1 H, d, J=8.4 Hz); 5.86 (1 H, s); 4.65 (1 H, Br s); 3.48, 3.29 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.46 (2 H, t); 2.93 (2 H, t); 1.95 (2 H, t); 1.45-1.35 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.29 (9 H, s).

(5S)-5-methyl-5-((piperidin-1-ylsulfonyl)methyl)imidazolidine-2,4-dione

- 25 LC-MS (APCI) m/z 276 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.70 (1 H, s); 7.97 (1 H, s); 3.44, 3.23 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.13-3.01 (4 H, m); 1.58-1.42 (6 H, m); 1.30 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

187

(5S)-5-[(3,6-dihydropyridin-1(2H)-ylsulfonyl)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 274 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 5.85-5.78 (1 H, m); 5.74-5.68 (1 H, m); 3.67-3.62 (2 H, m); 3.47, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.22 (2 H, dd); 2.14-2.10 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-[(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.86 (1 H, s); 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.27-7.17 (1 H, m); 7.05-6.91 (3 H, m); 4.38-4.20 (1 H, m); 3.65 (2 H, t); 3.56, 3.38 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.03-2.90 (2 H, m); 2.41-2.24 (2 H, m); 1.76 (2 H, d); 1.34 (3 H, s).

(5S)-5-[(4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (1 H, s); 8.05 (1 H, s); 8.05 (1 H, d); 7.93 (1 H, d); 7.56 (1 H, t); 7.41 (1 H, t); 5.12-4.97 (1 H, m); 3.71 (2 H, t); 3.58, 3.43 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.19-3.03 (2 H, m); 2.29-2.16 (4 H, m); 1.35 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-[(4-(pyridin-2-ylethynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)sulfonyl)methyl]imidazolidine-2,4-dione trifluoroacetic acid

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.57 (1 H, s); 8.56 (1 H, d); 8.03 (1 H, s); 7.82 (1 H, t); 7.53 (1 H, d); 7.38 (1 H, dd); 6.31 (1 H, br s); 3.83 (2 H, d); 3.54, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.36-3.25 (2 H, m); 2.42-2.34 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -75.10

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

188

(5S)-5-methyl-5-({[4-[(4-methylphenyl)ethynyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]sulfonyl}methyl)imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.32 (2 H, d); 7.19 (2 H, d); 6.17 (1 H, br s); 3.80 (2 H, d); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.29 (2 H, t); 2.39-2.32 (2 H, m); 2.30 (3 H, s); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-({[4-[(4-chlorophenyl)ethynyl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]sulfonyl}methyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.54-7.38 (4 H, m); 6.23 (1 H, br s); 3.87-3.76 (2 H, m); 3.53, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.34-2.25 (2 H, m); 2.42-2.29 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z (APCI) m/z 436.1 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.53 (1 H, d, J=9.2 Hz); 7.31 (1 H, d, J=2.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz); 4.65-4.57 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=15.2 Hz); 3.39-3.27 (2 H, m); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 403.3 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.20 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.81 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz); 6.87 (1 H, d, J=2.7 Hz); 5.16-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=15.0 Hz); 3.43-3.28 (2 H, m); 3.19-3.07 (2 H, m); 2.08-1.95 (2 H, m); 1.80-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

189

(5S)-5-Methyl-5-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 437 (MH⁺).

- 5 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.95 (1 H, s); 8.42-8.38 (1 H, m); 7.79 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz); 6.81 (1 H, d, J=8.8 Hz); 6.71 (1 H, s); 5.40-5.28 (1 H, m); 3.52-3.39 (2 H, m); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.32 (2 H, ABq, J=24.6, 14.0 Hz); 2.16-2.02 (2 H, m); 2.02-1.84 (2 H, m); 1.67 (3 H, s).

10 6-[1-((4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-nicotinonitrile

LC-MS (APCI) m/z 394.3 (MH⁺).

- ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz); 8.00 (1 H, s); 6.98 (1 H, d, J=8.7 Hz); 5.27-5.14 (1 H, m); 3.56-3.28 (4 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.08-1.96 (2 H, m); 1.81-1.66 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

(5S)-5-Methyl-5-(4-p-tolyloxy-piperidine-1-sulfonylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 382.5 (MH⁺).

- 20 ¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.09 (2 H, d, J=8.4 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.4 Hz); 4.50-4.42 (1 H, m); 3.50, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.38-3.29 (2 H, m); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 1.99-1.89 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

- 25 LC-MS (APCI) m/z 436.3 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.71 (1 H, brs); 8.02 (1 H, s); 7.65 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.17 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.72-4.64 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.05-1.95 (2 H, m); 1.78-1.68 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

190

4-[1-(4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl]-piperidin-4-yloxy]-benzonitrile

LC-MS (APCI) *M/Z* 393.2 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.76 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 7.15 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 4.74-4.65 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, *J*=14.9 Hz); 3.40-3.27 (2 H, m); 3.17-3.07 (2 H, m); 2.03-1.94 (2 H, m); 1.77-1.66 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

10 LC-MS (APCI) *m/z* 398.2 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 6.89 (4 H, ABq, *J*=29.1, 9.1 Hz); 4.43-4.34 (1 H, m); 3.70 (3 H, m); 3.51, 3.33 (1 H, ABq, *J*=15.0 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 3.16-3.05 (2 H, m); 1.97-1.87 (2 H, m); 1.73-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

15 (5S)-5-[4-(3,4-Difluoro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) *m/z* 404.2 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.35 (1 H, q, *J*=19.6, 9.2 Hz); 7.19-7.11 (1 H, m); 6.86-6.80 (1 H, m); 4.57-4.48 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, *J*=14.9 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 2.16-2.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(4-Chloro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

25 LC-MS (APCI) *m/z* 402 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.32 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 7.00 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 4.56-4.48 (1 H, m); 3.50, 3.33 (1 H each, ABq, *J*=14.8 Hz); 3.37-3.28 (2 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

191

(5S)-5-[4-(5-Ethyl-pyrimidin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.47 (2 H, s); 8.02 (1 H, s); 5.11-5.03 (1 H, m);
3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.42-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.54 (2 H,
q, J=15.2, 7.6 Hz); 2.06-1.98 (2 H, m); 1.81-1.71 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.17 (3 H, t,
J=7.2 Hz).

(5S)-5-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 438 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.84-8.76 (1 H, m); 8.02 (1 H, s); 7.31 (1 H, d, J=4.8 Hz); 6.33 (1 H,
s); 5.41-5.34 (1 H, m); 4.54-4.42 (4 H, m); 3.35, 3.24 (1 H each, ABq, J=12.9 Hz); 2.17-
2.07 (4 H, m); 2.02 (3 H, s).

(5S)-5-Methyl-5-[4-(5-methyl-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 383 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (1 H, s); 8.06-7.99 (2 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.09 (1 H, d, J=11.6
Hz); 5.28-5.21 (1 H, m); 3.70-3.41 (6 H, m); 2.44 (3 H, s); 2.13-1.96 (4 H, m); 1.62 (3 H,
s).

(5S)-5-[4-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 8.06 (2 H, q, J=9.2, 6.0 Hz); 7.40 (2 H, t, J=8.8 Hz); 3.61-3.41 (4
H, m); 3.00-2.91 (2 H, m); 1.90-1.81 (2 H, m); 1.62-1.50 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

192

(5S)-5-[4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.42 (2 H, s); 8.30 (1 H, s); 6.40 (1 H, s); 5.30-5.23 (1 H, m); 3.53-3.35 (4 H, m); 3.36, 3.21 (1 H each, ABq, J=14.4 Hz); 2.10-2.02 (4 H, m); 1.70 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(6-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH⁺).

¹H NMR (MeOD): δ 7.54 (1 H, t, J=8.4 Hz); 6.33-6.28 (2 H, m); 5.24-5.14 (1 H, m); 3.86 (3 H, s); 3.53-3.42 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.4 Hz); 3.30-3.22 (2 H, m); 2.13-2.02 (2 H, m); 1.96-1.82 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(6-Chloro-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH⁺).

¹H NMR (MeOD): δ 7.65 (1 H, t, J=7.8 Hz); 6.97 (1 H, d, J=7.2 Hz); 6.73 (1 H, d, J=7.2 Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.55-3.44 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.4 Hz); 3.28-3.19 (2 H, m); 2.14-2.02 (2 H, m); 1.92-1.79 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

3-[1-((4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-benzonitrile

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.52-7.47 (2 H, m); 7.42-7.38 (1 H, m); 7.36-7.31 (1 H, m); 4.69-4.61 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=17.2 Hz); 3.18-3.07 (2 H, m); 2.02-1.95 (2 H, m); 1.79-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

193

(5S)-5-[4-(3-Methoxy-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.21-7.15 (1 H, m); 6.58-6.50 (3 H, m); 4.57-4.49 (1 H, m); 3.73 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.4 Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.01-1.91 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

N-[4-[1-((4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-acetamide

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.69 (1 H, brs); 9.78 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.47 (2 H, d, J=9.2 Hz); 6.91 (2 H, d, J=9.2 Hz); 4.48-4.41 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.4 Hz); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00 (3 H, s); 1.98-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(3-Chloro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.76 (1 H, brs); 7.99 (1 H, s); 7.31 (1 H, t, J=8.4 Hz); 7.08 (1 H, t, J=2.2 Hz); 7.02-6.95 (2 H, m); 4.64-4.56 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.4 Hz); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.08 (2 H, d, J=9.2 Hz); 4.60-4.52 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

194

(5S)-5-Methyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.41 (1 H, t, J=8.4 Hz); 7.06-6.91 (3 H, m); 4.65-4.58 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.18-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.76-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(2,4-Difluoro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 404 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.34-7.23 (2 H, m); 7.06-6.97 (1 H, m); 4.50-4.41 (1 H, m); 3.50 (1 H from ABq); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.02-1.90 (2 H, m); 1.78-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.17-6.97 (2 H, m); 4.52-4.43 (1 H, m); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.00-1.89 (2 H, m); 1.75-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(3-Fluoro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.36-7.26 (1 H, m); 6.91-6.71 (3 H, m); 4.62-4.52 (1 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.02-1.91 (2 H, m); 1.78-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

195

(5S)-5-[4-(2-Fluoro-phenoxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.28-7.17 (2 H, m); 7.17-7.08 (1 H, m); 7.02-6.97 (1 H, m); 4.59-4.47 (1 H, m); 2.04-1.92 (2 H, m); 1.80-1.67 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(5-Methoxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.89 (1 H, d, J=3.16 Hz); 7.39 (1 H, dd, J=3.18, 9.07 Hz); 6.77 (1 H, d, J=8.95 Hz); 5.08-4.96 (1 H, m); 3.76 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.43-3.29 (2 H, m); 3.18-3.05 (2 H, m); 2.05-1.94 (2 H, m); 1.77-1.61 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-Methyl-5-[4-(4-pyridin-3-yl-phenyl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 430 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.76 (1 H, s); 8.99 (1 H, s); 8.60 (1 H, d, J=4.91 Hz); 8.35 (1 H, d, J=7.81 Hz); 8.04 (1 H, s); 7.70 (2 H, d, J=8.87 Hz); 7.12 (2 H, d, J=8.91 Hz); 3.57 (1 H from ABq); 3.35 (4 H, m); 3.27 (4 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-methyl-5-([4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl]sulfonyl)methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 369 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.73 (3H, s); 1.96-2.04 (2H, m); 2.04-2.13 (2H, m); 3.21 (1H, d); 3.36-3.42 (3H, m); 3.45-3.50 (2H, m); 5.29-5.33 (1H, m); 6.30 (1H, bs); 6.78 (1H, d); 6.93 (1H, t); 7.65 (1H, t); 7.70 (1H, bs); 8.16 (1H, d).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

196

(5S)-5-[(4-[(3,4-dimethylbenzyl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

(NB. contains 30% of the 2,3-dimethyl isomer which was in the starting material)

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺).

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.3 (3H, s); 1.53-1.64 (2H, m); 1.83-1.89 (2H, m); 2.18 (3H, s); 2.20 (3H, s); 2.95-3.33 (2H, m); 3.25-3.31 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.45-3.53 (1H, m); 4.42 (2H, s); 7.01-7.15 (3H, m); 7.97 (1H, s); 10.70 (1H, s).

(5S)-5-methyl-5-[(4-phenoxy)piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]imidazolidine-2,4-dione

- 10 LC-MS (APCI) m/z 368 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, s); 1.64-1.73 (2H, m); 1.92-2.00 (2H, m); 3.08-3.15 (2H, m); 3.28-3.44 (4H, m); 4.49-4.54 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.96 (2H, d); 7.28 (2H, t); 7.69 (1H, bs); 10.7 (1H, bs).

- 15 4-Fluoro-N-[1-[(4S)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-ylmethanesulfonyl]piperidin-4-yl]-benzamide

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1 H, s); 8.34 (1 H, d, J=7.50 Hz); 8.02 (1 H, s); 7.94-7.88 (2 H, m); 7.33-7.26 (2 H, m); 3.96-3.86 (1 H, m); 3.58-3.47 (2 H, m); 3.51, 3.32 (1 H each,

- 20 ABq, J=14.81 Hz); 2.97-2.88 (2 H, m); 1.92-1.84 (2 H, m); 1.62-1.48 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[(4-[(2,5-dimethylbenzyl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

- 25 LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (3H, s); 1.54-1.62 (2H, m); 1.85-1.91 (2H, m); 2.21 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.97-3.03 (2H, m); 3.27-3.34 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.49-3.55 (1H, m); 6.97-7.04 (2H, m); 7.11 (1H, s); 7.98 (1H, s); 10.70 (1H, s).

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

197

(5S)-5-[[4-(5-chloropyridin-2-yl)piperidin-1-yl]sulfonyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 387 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.72 (1 H, s); 8.54 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.61 (2 H, bt); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.96-2.76 (3 H, m); 1.92 (2 H, brd); 1.77-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(5-Benzyloxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.90 (1H, d, J=3.13 Hz); 7.48-7.30 (6H, m); 6.76 (1H, d, J=8.97 Hz); 5.10 (2H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 3.51 (1H (from ABq), J=14.84 Hz); 3.40-3.30 (3H, m); 3.15-3.07 (2H, m); 2.07-1.95 (2H, m); 1.74-1.64 (2H, m); 1.33 (3H, s).

(5S)-5-[4-(6-Chloro-pyridine-3-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 8.17 (1H, d, J=3.10 Hz); 8.01 (1H, s); 7.56 (1H, dd, J=3.18, 8.80 Hz); 7.44 (1H, d, J=8.77 Hz); 4.67-4.59 (1H, m); 3.52, 3.35 (2H, ABq, J=15.22 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.03-1.93 (2H, m); 1.77-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

(5S)-5-[4-(5-Hydroxy-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺).

¹H NMR (Methanol-d₄): δ 7.73 (1H, d, J=3.01 Hz); 7.53 (1H, dd, J=3.11, 9.03 Hz); 7.04

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

198

(1H, d, $J=9.04$ Hz); 3.80-3.67 (1H, m); 3.58, 3.41 (2H, ABq, $J=15.04$ Hz); 3.53-3.42 (2H, m); 3.36-3.18 (2H, m); 2.17-2.02 (2H, m); 1.96-1.81 (2H, m); 1.48 (3H, s).

5 (5S)-5-[4-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 418 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.45-7.39 (4H, m); 2.97-2.89 (2H, m); 2.00-1.91 (2H, m); 1.56-1.45 (2H, m); 1.31 (3H, s).

10

(5S)-5-[4-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 450 (MH⁺).

15 ¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.73 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.86 (2H, d, $J=8.77$ Hz); 7.77 (2H, d, $J=8.75$ Hz); 3.66-3.54 (2H, m); 3.50-3.41 (1H, m); 3.44, 3.32 (1H each, ABq, $J=14.63$ Hz); 2.82-2.73 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.57-1.42 (2H, m); 1.30 (3H, s).

20 (5S)-5-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH⁺).

25 ¹H NMR (Methanol- d_4): δ 7.20-7.11 (4H, m); 3.84-3.71 (2H, m); 3.60-3.48 (1H, m); 3.56, 3.39 (1H each, ABq, $J=14.96$ Hz); 2.97-2.84 (2H, m); 2.10-2.00 (2H, m); 1.69-1.53 (2H, m); 1.46 (3H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

199

N-[3-[1-((4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl)-piperidin-4-yl
oxy]-phenyl]-acetamide

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 9.89 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.37-7.33 (1H, m); 7.21-
 7.14 (1H, m); 7.08-7.03 (1H, m); 6.65 (1H, dd, J=1.89, 8.04 Hz); 4.49-4.42 (1H, m); 3.51,
 3.34 (1H each, ABq, J=14.73 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.18-3.08 (2H, m); 2.02 (3H, s);
 2.00-1.92 (2H, m); 1.76-1.65 (2H, m); 1.33 (3H, s).

10 (5S)-5-[4-(4-Chloro-benzoyl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-
2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 415 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.54 (2H, d, J=8.38 Hz); 7.45 (2H, d,
 J=8.38 Hz); 3.79-3.55 (2H, bs); 3.56, 3.35 (1H each, ABq, J=14.84 Hz); 3.51-3.31 (2H,
 15 bs); 3.27-3.06 (4H, bs); 1.33 (3H, s).

1-((4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidine-4-ylmethanesulfonyl)-piperidine-4-
carboxylic acid (4-fluoro-phenyl)-amide

20 LC-MS (APCI) m/z 413 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.74 (1H, s); 9.97 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.65-7.58 (2H, m); 7.16-
 7.09 (2H, m); 3.62-3.52 (2H, m); 3.49, 3.33 (1H each, ABq, J=14.94 Hz); 2.87-2.77 (2H,
 m); 2.48-2.39 (1H, m); 1.91-1.84 (2H, m); 1.70-1.57 (2H, m); 1.33 (3H, s).

25 (5S)-5-[4-(5-Bromo-pyridin-2-yloxy)-piperidine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-
imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 447, 449 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.73 (1H, s); 8.28 (1H, d, J=2.64 Hz); 8.01 (1H, s); 7.91 (1H, dd,
 J=2.60, 8.84 Hz); 6.83 (1H, d, J=8.79 Hz); 5.12-5.05 (1H, m); 3.52, 3.35 (1H each, ABq,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

200

$J=14.85$ Hz); 3.41-3.34 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.06-1.97 (2H, m); 1.78-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

5 (5S)-5-[4-(5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 448 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10.75 (1H, s); 8.45 (1H, d, $J=2.51$ Hz); 8.02 (1H, s); 7.88 (1H, dd, $J=2.57, 8.86$ Hz); 7.70-7.62 (2H, m); 7.30-7.22 (2H, m); 6.98 (1H, d, $J=8.94$ Hz); 3.70-3.62 (4H, m); 3.55, 3.36 (1 H each, ABq, $J=14.73$ Hz); 3.26-3.19 (4H, m); 1.32 (3H, s)

10 (5S)-5-[4-(5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 460 (MH⁺).

15 (5S)-5-[4-(5-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 464, 466 (MH⁺).

20 (5S)-5-[4-(5-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 514 (MH⁺).

25 (5S)-5-[4-(5-Furan-2-yl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-sulfonylmethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH⁺).

(5S)-5-Methyl-5-(4-[5-(1H-pyrrol-2-yl)-pyridine-2-yl]-piperazine-1-sulfonylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 419 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

201

(5S)-5-(4-[3,3']-Bipyridinyl-6-yl-piperazine-1-sulfonylmethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 431 (MH⁺).

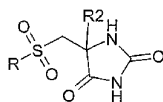
5

(4S)-4-(6-[4-(4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethanesulfonyl)-piperazine-1-yl]-pyridine-3-yl)-benzonitrile

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH⁺).

EXAMPLE 19

Compounds with the general formula



15 were synthesised according to the method described in Example 17.

R	R2	Analysis
		m/z 543 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 562 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 511 (MH ⁺) ⁽¹⁾
		m/z 523 (MH ⁺) ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

202

R	R2	Analysis
		m/z 443 (MH ⁺) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ : NMR available, see experimental part.

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxyl]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

5 The title compound was prepared as described in Example 17 from racemic {2,5-dioxo-4-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidin-4-yl}methanesulfonyl chloride and 5-chloro-2-(piperidin-4-yloxy)-pyridine.

LC-MS (APCI) m/z 543 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 1.63-1.74 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 2.77 (3H, s);
 10 3.14 (4H, d); 3.53-3.73 (3H, m); 4.14 (1H, q); 5.04-5.11 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.94 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.83 (1H, s).

The starting material was prepared as follows:

15 **3-[3-(benzylthio)-2-oxopropyl]-1,5,5-trimethylimidazolidine-2,4-dione**

Benzyl mercaptan (256 μl, 2.2 mmol) was stirred with cesium carbonate (712 mg, 2.2 mmol) in dimethyl formamide (5 ml) at room temperature for 1 hour. 3-(3-bromo-2-oxopropyl)-1,5,5-trimethylimidazolidine-2,4-dione (552 mg, 1.99 mmol) prepared as in W099/06361 was added and the mixture stirred 18 hours at room temperature. The

20 reaction mixture was treated with water, extracted into ethyl acetate (3 x 25 ml), the organic phases combined, brine washed and dried. The product was purified by silica chromatography, eluting with 50% ethyl acetate / iso-hexane to give 300 mg product.

LC-MS (APCI) m/z 321 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (6H, s); 2.91 (3H, s); 3.16 (2H, s); 3.70 (2H, s); 4.53 (2H, s);
 25 7.22-7.33 (5H, m).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

203

5-[(benzylthio)methyl]-5-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared as described in the synthesis of 5-methyl-5-

5-[(phenylmethyl)thio]methyl} imidazolidine-2,4-dione in Example 17.

LC-MS (APCI) m/z 391 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 2.64 and 2.76 (2H, abq, J=14.2 Hz); 2.78 (3H, s); 3.54 & 3.64 (2H, abq, J=14.2 Hz); 3.73 (2H, s); 7.20-7.32 (5H, m); 7.98 (1H, s); 10.83 (1H, s).

{2,5-dioxo-4-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidin-4-yl}methanesulfonyl chloride

The title compound was prepared as described in the synthesis of [(4S) and (4R)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]methanesulfonyl chloride in Example 17.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1.38 (6H, s); 2.89 (3H, s); 3.81 and 3.92 (2H, abq, J=14.3 Hz); 4.61 (2H, s).

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione.

5-[(4-{5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-5-[(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 562 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (6H, s); 2.76 (3H, s); 3.16-3.22 (4H, m); 3.48-3.76 (8H, m); 7.02 (1H, d); 7.81-7.76 (2H, m); 8.43 (1H, s); 10.83 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

204

5-[4-(4-Fluoro-phenyl-piperazine-1-sulfonylmethyl)-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 511 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.28 (6H, s); 2.77 (3H, s); 3.10-3.16 (4H, m); 3.21-3.26 (4H, m);
 3.48-3.71 (4H, m); 6.95-7.09 (4H, m); 7.88 (1H, s); 10.84 (1H, bs).

5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl)imidazolidine-2,4-dione

The title compound was prepared as described in the synthesis of 5-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonylmethyl]-5-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)methyl]imidazolidine-2,4-dione starting from 5-Chloro-2-(piperidine-4-yloxy)-pyridine hydrochloride and (2,5-dioxo-4-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}imidazolidin-4-yl)methanesulfonyl chloride.

LC-MS (APCI) m/z 523 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.37-1.79 (3H, m); 1.83-2.08 (4H, m); 3.00-3.56 (7H, m partially obscured by D₂O); 4.33-4.44 (2H, m); 5.01-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.21-7.36 (5H, m); 7.80 (1H, dd); 8.02 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.70 (1H, bs).

6-[(4-[(5-chloropyridin-2-yl)oxy]piperidin-1-yl)sulfonyl]-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 443 (MH⁺).

The starting material was prepared as follows:

6-[(phenylmethyl)thio]-1,3-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione

Benzylmercaptan (937mg, 7.5mmol) was dissolved in 70 mL of THF. NaH (362mg 60%, 9.0mmol) was added and the slurry was stirred for some minutes. 2-chlorocyclohexanone (1.0g, 7.5mmol) was added and the reaction was stirred at rt over night. The solid was filtered of and the solvent was removed by rotary evaporation. Potassium cyanid (4 eq),

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

205

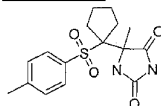
(NH₄)₂CO₃ (8eq) and 25mL of ethanol was added. The reaction was stirred in a sealed vial at 80°C over night. The suspension was filtered and the solid was recrystallised from

DMSO and water to give the title compound as a white solid

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.21-1.81 (8H, m); 2.79 (1H, dd); 3.67-3.76 (2H, m); 7.18-7.32 (5H, m); 8.43 (1H, s); 10.68 (1H, s).

EXAMPLE 20



10 5-Methyl-5-(1-(toluene-4-sulfonyl)-cyclopentyl)-imidazolidine-2,4-dione

1-(1-(Toluene-4-sulfonyl)-cyclopentyl)-ethanone (0.10 g, 0.38 mmol), potassium cyanide (0.049 g, 0.75 mmol), ammonium carbonate (0.18 g, 1.9 mmol), 50% ethanol in water (1.6 mL) were stirred in a sealed tube (2 mL volume) at 90°C for 70 hours. The solution was acidified with 10% acetic acid to pH 6 and concentrated by rotary evaporation to half of its original volume upon which part of the product fell out. The solution and its solid contents were taken up in ethyl acetate, the aqueous phase was separated and washed twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated by rotary evaporation to give 0.74 g of a white solid. The crude product was dissolved in methanol (5 mL), concentrated with silica (1 g) by rotary evaporation and applied on a short silica column. Elution with ethyl acetate/ n-heptane (1:2 and 2:1) gave 0.060 g (48%) of the title product as colourless needles.

LC-MS (APCI) m/z 337 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.96-1.10 (1H, m); 1.32-1.44 (1H, m); 1.36 (3H, s); 1.47-1.58 (2H, m); 2.10-2.30 (4H, m); 2.40 (3H, s); 7.41 (2H, d, J= 8 Hz); 7.72 (2H, d, J= 8 Hz); 7.80 (1H, bs) and 10.7 (1H, bs).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

206

¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 21.0, 22.60, 22.64, 26.1, 26.3, 30.8, 31.5, 64.1, 78.9, 129.2, 130.3, 135.3, 144.2, 156.0 and 176.2.

The starting material was prepared as follows:

5 1-(Toluene-4-sulfonyl)-propan-2-one

was prepared according to Crandall et al. J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329 from sodium *p*-toluensulfinate dihydrate (4.2 g, 18 mmol), chloroacetone (1.0 mL, 12 mmol), *n*-tetrabutylammonium bromide (0.30 g) and water-benzene-acetone 4:3:3 (10 mL). Work-up and chromatography on silica of the crude using ethyl acetate/ *n*-heptane (1:3 through 1:2) as
10 eluent gave 2.4 g (95%) of the title product as an oil which crystallised on standing in the fridge.

LC-MS (APCI) *m/z* 213 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.38 (3H, s); 2.42 (3H, s); 4.10 (2H, s); 7.35 (d2H, d, *J*= 8 Hz); 7.74 (d, 2 H, d, *J*= 8 Hz).

15 ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.7, 31.4, 67.7, 128.0, 129.8, 135.5, 145.3 and 195.9.

1-(1-(Toluene-4-sulfonyl)-cyclopentyl)-ethanone

1-(Toluene-4-sulfonyl)-propan-2-one (0.10 g, 0.47 mmol), 1,4-diiodobutane (0.068 mL, 0.52 mmol), finely ground potassium carbonate (0.14 g, 1.0 mmol) and dry dimethylsulfoxide (0.80
20 mL) were stirred at 50°C (oil bath temperature) for 22 hours. The heating was shut off and stirring was continued at 22°C for 22 hours. The crude product was taken up in ethyl acetate, washed with water (5x 50 mL) and brine (1x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated by rotary evaporation. The oily residue was chromatographed on silica using ethyl acetate/ *n*-heptane (1:4 through 1:3) to give 0.10 g (80%) of the title product
25 as a colourless oil.

LC-MS (APCI) *m/z* 267 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.52 (2H, m); 1.77 (2H, m); 2.26 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.42 (3H, s); 2.48 (3H, s); 7.30 (2H, d, *J*= 8 Hz) and 7.60 (2H, d, *J*= 8 Hz).

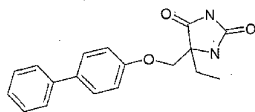
¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.7, 25.4, 28.0, 31.3, 83.9, 129.4, 129.5, 133.2, 145.0 and 202.5.

30

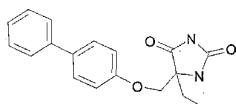
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

207

EXAMPLE 21**5-(Biphenyl-4-yloxymethyl)-5-ethyl-imidazolidine-2,4-dione**

4-Hydroxy-biphenyl (84 mg, 0.5 mmol) was added to 1-bromo-2-butanone (0.055 ml, 0.55 mmol) and anhydrous potassium carbonate (95 mg, 0.69 mmol) in dry acetone (2.5 ml). The



mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature, then diluted with ethylacetate (2.5 ml). The supernatant was evaporated. The afforded oil was stirred at 75 °C overnight, in a sealed vial, together with ammonium carbonate (290 mg, 3.0 mmol) and potassium cyanide (79 mg, 1.2 mmol) in 50 % ethanol (3 ml). The resulting solution was pured out on ethylacetate (20 ml), ether (10 ml) and water (15 ml), together with saturated ammonium chloride (aq, 2 ml). The organic phase was washed additionally once with water (10 ml), then evaporated together with heptane to afford the title compound (112 mg, 0.36 mmol) as a white solid in 72 % yield.

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.57 (1H, bs); 8.00 (1H, s); 7.63-7.58 (4H, m); 7.43 (2H, m); 7.01 (2H, d); 4.07 (2H, dd); 1.67 (2H, m); 0.86 (3H, t).

LC-MS (APCI) m/z 311.1 (MH⁺).

20

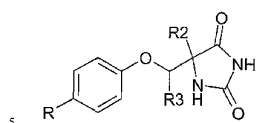
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

208

EXAMPLE 22

Compounds with the general formula



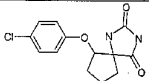
were synthesised according to the method described in Example 21

R	R2	R3	Analysis
	Me	Me	m/z 311 (MH ⁺)
	Et	H	m/z 336 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 331 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 322 (MH ⁺)
	tBu	H	m/z 364 (MH ⁺)
	Ph	H	m/z 384 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 381 (MH ⁺)
CN		H	m/z 338 (MH ⁺)
CN		H	m/z 386 (MH ⁺)
CN		H	m/z 308 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

209

R	R2	R3	Analysis
Br		H	m/z 393 (MH ⁺)
Br		H	m/z 443 (MH ⁺)
Br		H	m/z 363 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 343 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 393 (MH ⁺)
OMe		H	m/z 313 (MH ⁺)
Me		H	m/z 327 (MH ⁺)
Me		H	m/z 377 (MH ⁺)
Me		H	m/z 297 (MH ⁺)
H		H	m/z 313 (MH ⁺)
H		H	m/z 363 (MH ⁺)
H		H	m/z 283 (MH ⁺)
			m/z 281 (MH ⁺)
	Me	H	m/z 303 (MH ⁺) ⁽¹⁾

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

210

R	R2	R3	Analysis
	Me	H	m/z 365 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 326 (MH+)
	Me	H	m/z 315 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 354 (MH+) ⁽¹⁾
	Me	H	m/z 327 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 341 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 378 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 340 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 395 (MH+) ⁽¹⁾
	Et	H	m/z 317 (MH+) ⁽¹⁾
	Ph	H	m/z 426 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 340 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 368 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 406 (MH+) ⁽¹⁾
	tBu	H	m/z 407 (MH+) ⁽¹⁾
		H	m/z 360 (MH+) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: For NMR-data see experimental part.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

211

5-[1-(Biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 311.2 (MH⁺).5 5-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-5-ethyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 336.2 (MH⁺).5-(4'-Chloro-biphenyl-4-yloxymethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 331.2 (MH⁺).

10

5-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 322.2 (MH⁺).5-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-5-tert-butyl-imidazolidine-2,4-dione15 LC-MS (APCI) m/z 364 (MH⁺).5-(4'-Cyano-biphenyl-4-yloxymethyl)-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 384 (MH⁺).20 5-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 381.4 (MH⁺).5-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 338.2 (MH⁺).

25

5-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-5-(3-bromo-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 386.1 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

212

5-(4-Cyano-phenoxy)methyl)-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 308.1 (MH⁺).5-(4-Bromo-phenoxy)methyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione5 LC-MS (APCI) m/z 393.1 (MH⁺).5-(4-Bromo-phenoxy)methyl)-5-(3-bromo-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 442.9 (MH⁺).10 5-(4-Bromo-phenoxy)methyl)-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 363.1 (MH⁺).5-(4-Methoxy-phenoxy)methyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 343.2 (MH⁺).

15

5-(4-Methoxy-phenoxy)methyl)-5-(3-bromo-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 393.2 (MH⁺).5-(4-Methoxy-phenoxy)methyl)-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dione20 LC-MS (APCI) m/z 313.2 (MH⁺).5-(4-Methyl-phenoxy)methyl)-5-(3-methoxy-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 327.1 (MH⁺).25 5-(4-Methyl-phenoxy)methyl)-5-(3-bromo-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 377.1 (MH⁺).5-(4-Methyl-phenoxy)methyl)-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 297.1 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

213

5-Phenoxyethyl-5-(3-methoxy-phenyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 313.2 (MH⁺).**5-Phenoxyethyl-5-(3-bromo-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione**LC-MS (APCI) m/z 363 (MH⁺).**5-Phenoxyethyl-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dione**LC-MS (APCI) m/z 283.2 (MH⁺).**6-(4-Chloro-phenoxy)-1,3-diaza-spiro[4.4]nonane-2,4-dione**LC-MS (APCI) m/z 281 (MH⁺).**5-Methyl-5-[(4-thiophen-2-yl-phenoxy)methyl]-imidazolidine-2,4-dione**

1-(4-Thien-2-ylphenoxy)acetone (114 mg, 0.49 mmol), sodium cyanide (40 mg, 0.81 mmol), ammonium carbonate (222 mg, 2.85 mmol) water (5 ml) and ethanol were mixed and heated at 80 °C for 10 hours. After cooling the reaction mixture was treated with water, the solid was filtered off and dried to give 105 mg product.

LC-MS (APCI) m/z 303 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.31 (3H, s); 3.95, 4.10 (2H, abq, J=9.8 Hz); 6.95 (2H, d); 7.08 (1H, dd); 7.37 (1H, d); 7.45 (1H, d); 7.55 (2H, d); 8.03 (1H, s).

The starting materials were prepared as follows:

1-(4-Iodophenoxy)acetone

4-Iodophenol (4.9g, 22 mmol) was stirred together with potassium carbonate (4.7 g, 33 mmol), chloroacetone (4.5 ml, 55 mmol) and acetone at reflux for 18 hours. The reaction mixture was poured into water (100 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL), the

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

214

extracts were brine washed, dried over sodium sulphate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane.

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.26 (3H, s); 4.51 (2H, s); 6.65 (2H, d); 7.57 (2H, d).

5

1-(4-Thien-2-ylphenoxy)acetone

1-(4-Iodophenoxy)acetone (192 mg, 0.69 mmol) was treated with thiophen-2-boronic acid (102 mg, 0.79 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium (II) complex with dichloromethane (1:1) (36 mg), dimethylformamide (12 mL) and ammonium acetate (135 mg) were stirred together at 80 °C for 3 hours. After cooling the reaction mixture was treated with dilute hydrochloric acid and extracted into ethyl acetate. The product was purified by flash chromatography on silica, eluting with 50 % ethyl acetate : iso-hexane to give 114 mg product.

LC-MS (APCI) m/z 232 (MH⁺).

15

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 5-methyl-5-[(4-thien-2-ylphenoxy)methyl]imidazolidine-2,4-dione

5-Methyl-5-(4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-ylloxymethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 365 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.46 (3H, s); 4.05, 4.22 (2H, ABq, $J=9.9$ Hz); 7.04 (2H, d); 7.61 (2H, d); 7.04, 7.61 (4H, ABq, $J=9.8$ Hz).

5-(4'-(Methoxy-biphenyl-4-ylloxymethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 326 (MH⁺).

25

5-(4'-(Fluoro-biphenyl-4-ylloxymethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 315 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (3H, s); 4.02, 4.20 (2H, abq, $J=9.9$ Hz); 6.99 (2H, d); 7.12

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

215

(2H, t); 7.50 (2H, d); 7.55 (2H, dd).

N-[4'-(4-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethoxy)-biphenyl-3-yl]-acetamide

LC-MS (APCI) m/z 354 (MH⁺).

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.46 (3H, s); 2.14 (3H, s); 2.15 (1H, s); 4.05, 4.20 (2H, abq, J=9.6 Hz); 7.00 (2H, d); 7.28-7.40 (3H, m); 7.46 (1H, bd); 7.53 (2H, d); 7.78-7.81 (1H, m).

5-(3'-(Methoxy-biphenyl-4-yloxyethyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 327 (MH⁺).

- 10 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.45 (3H, s); 3.83 (3H, s); 4.04, 4.20 (2H, abq, J=9.6 Hz); 6.85 (1H, dd); 6.99 (2H, d); 7.08 (1H, m); 7.12 (1H, d); 7.30 (1H, t); 7.53 (2H, d).

5-Ethyl-5-(4'-(methoxy-biphenyl-4-yloxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 341 (MH⁺).

- 15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.48 (3H, t); 1.56-1.74 (2H, m); 3.77 (3H, s); 3.97, 4.11 (2H, abq, J=10.0 Hz); 6.94-7.00 (4H, m); 7.49-7.54 (4H, m); 7.97 (1H, s); 10.71 (1H, brs)

5-Ethyl-5-(4'-(trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 378 (MH⁺).

- 20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.83 (3H, t); 1.66 (2H, oct); 4.01, 4.14 (2H, abq, J=9.8 Hz); 7.04 (2H, d); 7.67 (2H, d); 7.75 (2H, d); 7.84 (2H, d); 8.01 (1H, s); 10.75 (1H, bs).

5-Ethyl-5-(3'-(methoxy-biphenyl-4-yloxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH⁺).

- 25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.83 (3H, t); 1.65 (2H, oct); 3.76 (3H, s); 3.97, 4.10 (2H, abq, J=9.7 Hz); 6.93-6.99 (3H, m); 7.49-7.53 (3H, m); 7.99 (1H, s); 10.74 (1H, bs).

5-Ethyl-5-(4'-(trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH⁺).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

216

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t); 1.56-1.74 (2H, m); 4.00, 4.13 (2H, abq, J=10.9 Hz); 7.01 (2H, d); 7.40 (2H, d); 7.61, 7.72 (4H, abq, J=8.9 Hz); 7.79 (1H, s); 10.72 (1H, bs).

5-Ethyl-5-(4-thiophen-2-yl-phenoxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione

5 LC-MS (APCI) m/z 317 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t); 1.54-1.74 (2H, m); 3.97, 4.12 (2H, abq, J=10.0 Hz); 6.95 (2H, d); 7.08 (1H, dd); 7.37 (1H, dd); 7.44 (1H, dd); 7.55 (2H, d); 7.98 (1H, s); 10.67 (1H, s).

10 **5-Phenyl-5-(4-(trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)oxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione**

LC-MS (APCI) m/z 426 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.21, 4.62 (2H, abq, J=10.1 Hz); 7.10 (2H, d); 7.38-7.47 (3H, m); 7.61-7.69 (4H, m); 7.76, 7.84 (4H, abq, J=8.8 Hz); 8.76 (1H, s); 10.92 (1H, bs).

15 **5-tert-Butyl-5-(4-pyridin-3-yl-phenoxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione**

LC-MS (APCI) m/z 340 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.02 (9H, s); 4.15, 4.36 (2H, abq, J=9.9 Hz); 7.10 (2H, d); 7.70-7.75 (3H, m); 8.08 (1H, s); 8.39 (1H, dd); 8.65 (1H, dd); 9.00 (1H, s).

20 **5-tert-Butyl-5-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)oxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione**

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (9H, s); 3.76 (3H, s); 4.10, 4.31 (2H, abq, J=9.7 Hz); 6.95-7.01 (4H, dd); 7.48-7.55 (4H, dd); 8.05 (1H, s); 10.59 (1H, bs).

25 **5-tert-Butyl-5-(3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)oxyethyl)-imidazolidine-2,4-dione**

LC-MS (APCI) m/z 406 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (9H, s); 4.14, 4.35 (2H, abq, J=9.6 Hz); 7.06 (2H, d); 7.65-7.69 (4H, m); 7.89 (1H, s); 7.93 (1H, t); 8.08 (1H, s); 10.65 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

217

5-tert-Butyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy-methyl)-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 407 (MH⁺).¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (9H, s); 4.15, 4.36 (2H, abq, J=10.0 Hz); 7.07, 7.68 (4H, abq, J=8.9 Hz); 7.76, 7.84 (4H, abq, J=8.9 Hz); 8.08 (1H, s); 10.67 (1H, s).

5

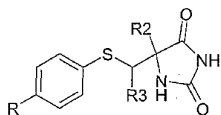
5-(Biphenyl-4-yloxy-methyl)-5-pyridin-4-yl-imidazolidine-2,4-dioneLC-MS (APCI) m/z 360 (MH⁺).¹H NMR (CD₃OD): δ 4.41, 4.71 (2H, ABq, J=9.7 Hz); 7.02 (2H, d); 7.28 (1H, t); 7.39 (2H, t); 7.55 (2H, d); 8.14 (2H, d); 8.81 (2H, d).

10

EXAMPLE 23

Compounds with the general formula

15



were synthesised according to the method described in Example 21

R	R2	Analysis ⁽¹⁾
	Me	m/z 313 (MH ⁺)
	Me	-
	Me	m/z 397 (MH ⁺)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

218

⁰): For NMR-data see experimental part.

5-[(1,1'-biphenyl-4-ylthio)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

LC-MS(APCI) m/z 313 (MH⁺).

5 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.36 (3H, s); 3.28 (2H, s); 7.34 (1H, t); 7.44 (4H, t); 7.60 (2H, d); 7.64 (2H, d); 7.97 (1H, s); 10.74 (1H, bs).

The starting material was prepared as follows:

10 **1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one**

1-[(4-bromophenyl)thio]propan-2-one (357 mg, 1.46 mmol) was treated with phenyl boronic acid (231 mg, 1.89 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium (II) complex with dichloromethane (1:1) (36 mg), toluene (20 ml), methanol (7.5 ml), saturated sodium carbonate solution (3.5 ml) and were stirred together at 80 °C
15 for 18 hours. After cooling the reaction mixture was treated with dilute hydrochloric acid and extracted into ethyl acetate. The product was purified by flash chromatography on silica, eluting with 25 % ethyl acetate : iso-hexane to give 277 mg product.

GC/MS m/z: 242 [M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59
20 (4H, m).

The following compounds were prepared as described in the synthesis of 5-[(1,1'-biphenyl-4-ylthio)methyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

25 **4'-{[(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)methyl]thio}-1,1'-biphenyl-4-carbonitrile**

The starting material, 4'-[(2-oxopropyl)thio]-1,1'-biphenyl-4-carbonitrile, was prepared as described in the synthesis of 1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.37 (3H, s); 3.30 (2H, s); 7.45, 7.67 (4H, abq, J=7.5 Hz); 7.88 (4H, q); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, bs).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

219

5-methyl-5-[(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl)thio)methyl]imidazolidine-2,4-dione

The starting material, 1-({4'-[(trifluoromethyl)oxy]-1,1'-biphenyl-4-yl}thio)propan-2-one, was prepared as described in the synthesis of 1-(1,1'-biphenyl-4-ylthio)propan-2-one.

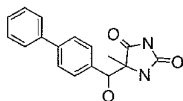
LC-MS(APCI) m/z very weak 397 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s).

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

220

EXAMPLE 24**5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione**

5 4-Biphenylcarboxaldehyde (182 mg, 1.0 mmol) and trimethylamine (45% in water, 160 μ l, 1.0 mmol) was added to a warm solution of 5-methyl-imidazolidine-2,4-dione (114 mg, 1.0 mmol) in methanol (4.0 ml) and water (1.0 ml). The reaction was heated to reflux for 16 hours with nitrogen as inert atmosphere.

10 The solution was cooled, evaporated and stirred in a 100/1 mixture of dichloromethane/methanol (15 ml). Filtration, washing of the precipitate with the same solvent mixture (10 ml), and drying by airsuction, afforded 5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-imidazolidine-2,4-dione (190 mg) in 64.1 % yield as a diastereomeric mixture of 60/40 according to HNMR.

15 The isomeric mixture (180 mg) was dissolved in dioxane (8 ml) and water (4 ml). Preparative HPLC on a Chromasil C18 250/20 mm column (KR-100-5-C18), with a gradient of acetonitril/water (0.1 % trifluoroacetic acid), from 20/80 to 40/60 during 25 min, afforded the two isolated diastereomers in 43.5 % total yield.

20 A preliminary stereostructural determination was done for each isomer by comparing the HNMR with the two diastereomers of 5-[(4-chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione, of which both diastereomeric structures had been determined earlier by different NMR experiments in detail. The shift for the 1-NH proton and the phenyl attached to the imidazolelidione was especially indicative in this diastereomeric
25 assignment.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

221

(RR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-(SS)-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.19 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 7.61 Hz); 7.59 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.45 (2H, t, J = 7.68 Hz); 7.37 (2H, d, J = 8.27 Hz); 7.35 (1H, t, J = 7.62 Hz); 5.92 (1H, bs); 4.67 (1H, s); 1.44 (3H, s).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 176.79; 156.25; 139.74; 139.39; 139.14; 128.91; 128.20; 127.37; 126.51; 125.54; 75.32; 66.96; 21.22.

APCI-MS m/z: 297.3 [MH⁺].

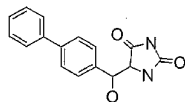
(SR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-(RS)-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.48 (1H, s); 7.67 (2H, d, J = 7.48 Hz); 7.64 (2H, d, J = 8.29 Hz); 7.56 (1H, s); 7.48-7.45 (4H, m); 7.36 (1H, t, J = 7.30 Hz); 5.75 (1H, d, J = 4.73 Hz); 4.65 (1H, d, J = 3.57 Hz); 1.08 (3H, s).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 177.89; 157.28; 139.88; 139.44; 139.27; 128.95; 128.47; 127.38; 126.54; 125.89; 74.68; 66.18; 20.22.

APCI-MS m/z: 297.3 [MH⁺].

The compounds described in Examples 25 to 27 were prepared using a method analogous to that given in Example 24.

EXAMPLE 25**(RR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-(SS)-methyl)-imidazolidine-2, 4-dione**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.33 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.61 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.45 (2H, dd, J = 8.20/7.20 Hz); 7.39 (2H, d, J = 8.24 Hz); 7.35 (1H, t, J = 7.48 Hz); 5.89 (1H, bs); 4.97 (1H, d, J = 2.5 Hz); 4.40 (1H, d, J = 2.5 Hz).

APCI-MS m/z: 283.1 [MH⁺].

WO 02/074750

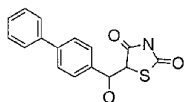
PCT/SE02/00475

222

(SR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy- (RS)-methyl)-imidazolidine-2, 4-dione

APCI-MS m/z: 283.1 [MH⁺].

5

EXAMPLE 26**5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-thiazolidine-2, 4-dione**

10

(RR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy- (SS)-methyl)-thiazolidine-2, 4-dione

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.81 (1H, s); 7.68 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.64 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 8.30/7.50 Hz); 7.42 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.36 (1H, t, J = 7.50 Hz); 6.24 (1H, d, J = 3.96 Hz); 5.36 (1H, t, J = 3.95 Hz); 5.06 (1H, d, J = 4.03 Hz).

15

APCI-MS m/z: 183.1 [MH⁺ - thiazolidine-2, 4-dione].**(SR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy- (RS)-methyl)-thiazolidine-2, 4-dione**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.04 (1H, s); 7.67 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.65 (2H, d, J = 8.30 Hz); 7.51 (2H, d, J = 8.20 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 8.20/7.40 Hz); 7.36 (1H, t, J = 7.40 Hz); 6.22 (1H, d, J = 5.20 Hz); 5.42 (1H, dd, J = 5.20/2.60 Hz); 5.02 (1H, d, J = 2.60 Hz).

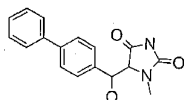
20

APCI-MS m/z: 183.1 [MH⁺ - thiazolidine-2, 4-dione].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

223

EXAMPLE 27**5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-1-methyl-imidazolidine-2, 4-dione****5 (RR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy- (SS)-methyl)-1-methyl-imidazolidine-2, 4-dione**

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.53 (1H, s); 7.67 (2H, d, J = 7.20 Hz); 7.63 (2H, d, J = 8.43 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 7.71/7.20 Hz); 7.38 (2H, d, J = 8.63 Hz); 7.35 (1H, t, J = 7.63 Hz); 6.01 (1H, d, J = 4.16 Hz); 5.13 (1H, dd, J = 4.18/2.60 Hz); 4.33 (1H, d, J = 2.58 Hz); 2.97 (3H, s).

13C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 176.63; 156.83; 139.78; 138.97; 138.95; 128.89; 127.35; 127.13; 126.53; 125.91; 71.28; 67.81; 28.63.

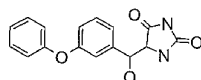
APCI-MS m/z: 297.1 [MH⁺]

(SR)-5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy- (RS)-methyl)-1-methyl-imidazolidine-2, 4-dione

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.73 (1H, s); 7.70 (4H, m); 7.54 (2H, d, J = 8.22 Hz); 7.46 (2H, dd, J = 8.20/7.10 Hz); 7.36 (1H, t, J = 7.11 Hz); 5.96 (1H, d, J = 6.06 Hz); 5.11 (1H, dd, J = 6.06/2.14 Hz); 4.38 (1H, d, J = 2.14 Hz); 2.33 (3H, s).

APCI-MS m/z: 297.1 [MH⁺]

20

EXAMPLE 28**5-[Hydroxy- (3-phenoxy-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2, 4-dione**

The compound was prepared according to the method given in Example 24 but instead of preparation by HPLC, flash chromatography (SiO₂, dichloromethane/methanol: gradient to

25

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

224

100/4) afforded 60 mg of the title compound as a white solid in 20.1 % yield (diastereomeric mixture). HNMR confirmed that the ratio of the mixture of the diastereomeric isomers was 1:1.

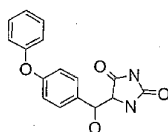
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.51 (1H, bs); 10.37 (1H, bs); 8.04 (1H, s); 7.56 (1H, s); 7.40-7.29 (6H, m); 7.16-7.09 (4H, m); 7.05-7.02 (4H, m); 6.96 (2H, d, J = 8.71 Hz); 6.89 (2H, m); 5.89 (1H, d, J = 3.91 Hz); 5.78 (1H, d, J = 5.68 Hz); 4.93 - 4.90 (2H, m); 4.34 (1H, dd); 4.25 (1H, dd).

¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 174.04; 173.05; 158.09; 157.40; 156.89; 156.83; 156.31; 155.63; 144.01; 141.69; 129.96; 129.94; 129.55; 129.15; 123.20; 123.06; 122.26; 121.28; 118.44; 118.06; 118.02; 117.80; 117.46; 116.76; 71.98; 70.28; 64.01.

APCI-MS m/z: 281.1 [MH⁺ - H₂O].

EXAMPLE 29

5-**[Hydroxy- (4-phenoxy-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2, 4-dione**



The compound was prepared according to the method given in Example 24 but instead of preparation by HPLC, flash chromatography (SiO₂, dichloromethane/methanol: gradient to 100/3) afforded 40 mg of the title compound as a white solid in 13.4 % yield (diastereomeric mixture). HNMR confirmed that the ratio of the mixture of the diastereomeric isomers was 1:1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.49 (1H, bs); 10.36 (1H, bs); 8.04 (1H, s); 7.55 (1H, s); 7.41-7.35 (6H, m); 7.31 (2H, d, J = 8.60 Hz); 7.13 (2H, ddd, J = 7.44/3.52/1.14 Hz); 7.01 - 6.92 (8H, m); 5.84 (1H, d, J = 3.76 Hz); 5.74 (1H, d, J = 5.55 Hz); 4.91 (2H, m); 4.34 (1H, dd, J = 3.03/1.05 Hz); 4.22 (1H, DD, 2.68/1.52 Hz).

APCI-MS m/z: 281.1 [MH⁺ - H₂O].

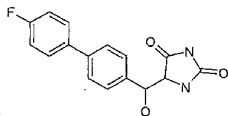
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

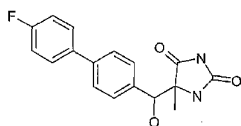
225

EXAMPLE 30

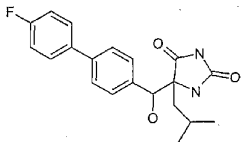
The following compounds were made according to the methods described for the Examples above.

5-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dioneAPCI-MS m/z: 283 [MH⁺ - H₂O].

10

5-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dioneAPCI-MS m/z: 314.9 [MH⁺].

15

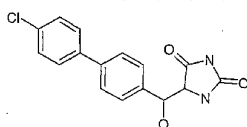
5-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-isobutyl-imidazolidine-2,4-dioneAPCI-MS m/z: 357.1 [MH⁺].

WO 02/074750

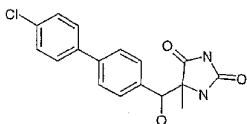
PCT/SE02/00475

226

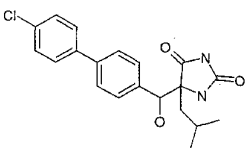
5-[(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 298.9 [MH⁺ - H₂O].

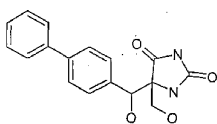
5-[(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 331 [MH⁺].

5-[(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-isobutyl-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 373.1 [MH⁺].

5-(Biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-hydroxymethyl-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 313.0 [MH⁺].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

227

EXAMPLE 31

Compounds were synthesized according to Method C in Scheme 4 (shown in the description for compounds of formula III above).

(a) Preparation of intermediate hydantoins (Method A in Scheme 4)

According to Scheme 5 below, the hydantoins **5** were prepared in two steps from general amino acids **3** with isolation of the intermediates **4**.

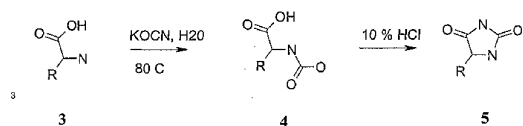
Scheme 5 (Method A)

Table 2 lists the intermediate hydantoins that were synthesized. The general method of preparation was as follows. A slurry of amino acid **3** (25 mmol) and potassium cyanate (5.1 g, 63 mmol) in water (75 ml) was heated at 80°C for approximately 1 hour. The clear solution was cooled to 0°C and acidified to approximately pH 1 with concentrated hydrochloric acid (aq). The resulting white precipitate **4** was heated at reflux for 0.5-1 hour and then cooled on ice. In some instances full conversion was not reached after 1 hour heating. In these cases the crude material was treated under the same protocol again. The white solid was filtered, washed with water, dried and analysed by HNMR and LCMS.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

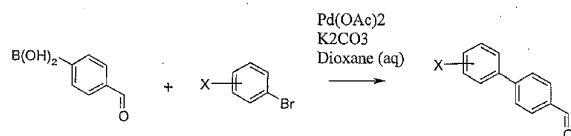
228

Table 2: intermediate hydantoins

Name:	Yield (%)	APCI-MS m/z: [MH ⁺]
5-(4-Chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	87	224.9
[3-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-yl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester	50	292.0
5-Isobutyl-imidazolidine-2,4-dione	85	157.0
5-Benzylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione	87	237.0
5-Methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione	45	161.0
5-Cyclohexylmethyl-imidazolidine-2,4-dione	63	197.1
5-sec-Butyl-imidazolidine-2,4-dione	52	157.0
5-Phenethyl-imidazolidine-2,4-dione	94	205.1
5-Butyl-imidazolidine-2,4-dione	82	157.0
5-Isopropyl-imidazolidine-2,4-dione	49	
5-(1H5-Indol-3-ylmethyl)-imidazolidine-2,4-dione	94	230.0
5-(2-Hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione	36	

(b) Preparation of intermediate aldehydes (Method B in Scheme 4)

Substituted benzaldehydes were prepared by Suzuki coupling between different commercially available phenyl bromides and 4-formylphenylboronic acid, according to Scheme 6 below.

Scheme 6 (Method B)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

229

4-pyridin-2-yl-benzaldehyde

The compound was prepared as follows. A mixture of 4-formylphenylboronic acid (195 mg, 1.3 mmol), 2-bromopyridine (102.7 mg, 0.65 mmol) and powdered K_2CO_3 (1.07 g, 7.8 mmol) in dioxane (12 ml) and water (2 ml) was deoxygenated (vacuum and argon). Palladium diacetate (30 mg, 0.2 mol%) was added and the mixture was stirred for 2 hours at 80°C under argon.

The slurry was cooled to room temperature. Filtration and evaporation afforded the crude product. Preparative HPLC (Chromasil C18 column, acetonitrile, water and trifluoroacetic acid), afforded the title compound 4-pyridin-2-yl-benzaldehyde (72 mg, in 60 % yield).

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.07 (1H, s); 8.73 (1H, d, $J = 4.20$ Hz); 8.31 (2H, d, $J = 8.20$); 8.11 (1H, d, $J = 8.01$); 8.03 (2H, d, $J = 8.20$); 7.97 (1H, m).
APCI-MS m/z : 184.2 [MH $^+$].

Other substituted benzaldehydes (listed in Table 3) were produced according to the same method.

Table 3: Substituted benzaldehydes

Name:	Yield (%)	APCI-MS m/z :
4'-Formyl-biphenyl-4-carbonitrile	65	208.0
4'-Formyl-biphenyl-3-carbonitrile		208.0
4'-Methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde	50	213.1
3-Methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde	62	213.1
Biphenyl-4,4'-dicarbaldehyde		211.0
Acetic acid 4'-formyl-biphenyl-3-yl ester		239.1
Acetic acid 4'-formyl-biphenyl-4yl ester		239.1
N-(4'-Formyl-biphenyl-3-yl)-acetamide	75	240.1
4'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-carbaldehyde	55	213.1
3'-Fluoro-biphenyl-4-carbaldehyde	70	201.1

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

230

4-Pyridine-3-yl-benzaldehyde	67	184.2
3',4'-Difluoro-biphenyl-4-carbaldehyde	72	219.1
4-Pyridine-4-yl-benzaldehyde	67	184.2
N-[4-(4-Formyl-phenyl)-pyridine-2-yl]-acetamide	30	241.0
4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-benzaldehyde	20	226.1

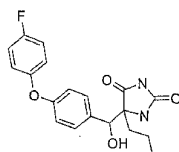
(c) **Aldol condensation of intermediate hydantoin and aldehydes (Method C in Scheme 4)**

The general procedure is exemplified by the synthesis of 5-{{[4-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl]-methyl-methyl}-5-propyl-imidazolidine-2, 4-dione below.

5-{{[4-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl]-methyl-methyl}-5-propyl-imidazolidine-2, 4-dione

Commercially available 4-(4-fluoro-phenoxy)-benzaldehyde (201.5 mg, 1.0 mmol), 5-propyl-hydantoin (438mg, 3.08 mmol) and 45 % aqueous trimethylamine (0.240 ml, 1.5 mmol) was refluxed in ethanol (12 ml) and water (3 ml) for 20 hours.

Evaporation and preparative HPLC(C18 column, acetonitrile, water and trifluoro acetic acid) afforded the title compound 5-{{[4-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl]-methyl-methyl}-5-propyl-imidazolidine-2, 4-dione (11 mg, 0.03 mmol) in 3 % yield as white solid in form of the pure racemate.



¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.71 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.70 (2H, dd, J = 4.38, 5.37 Hz); 7.75 (2H, d, J = 8.44 Hz); 7.35 (2H, d, J = 8.03 Hz); 7.27 (2H, dd, J = 4.59, 8.60 Hz); 5.89 (1H, d, J = 4.42 Hz); 4.66 (1H, d, J = 4.34 Hz); 1.96 (1H, dd, J = 12.89, 4.36 Hz); 1.71 (1H, dd, J = 12.95, 4.77 Hz); 1.32 (1H, m); 1.10 (1H, m); 0.89 (3H, t, J = 7.49 Hz).

APCI-MS m/z: 343.1 [MH⁺ - OH].

WO 02/074750

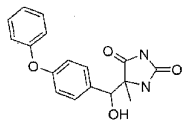
PCT/SE02/00475

231

The following compounds were produced according to the same method.

5-[4-phenoxy-phenyl]-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

5



¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (1H, bs); 8.06 (1H, s); 7.38 (2H, dd, J = 3.94, 7.60 Hz); 7.28 (2H, d, J = 8.62 Hz); 7.13 (1H, t, J = 7.43 Hz); 6.96 (2H, d, J = 8.75 Hz); 6.91 (2H, d, J = 8.61 Hz); 5.89 (1H, d, J = 4.33 Hz); 4.62 (1H, d, J = 4.48 Hz); 1.41 (3H, s).

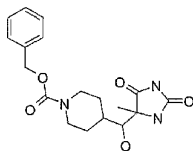
10

APCI-MS m/z: 313.0 [MH⁺].

4-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidine-4-yl)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

15

Prepared from commercially available starting materials.



APCI-MS m/z: 362.1 [MH⁺].

20

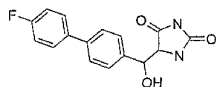
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

232

5-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from commercially available starting materials.



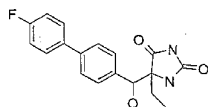
5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.71 (2H, dd, J = 4.47, 5.60 Hz); 7.60 (2H, d, J = 8.27 Hz); 7.38 (2H, d, J = 8.33 Hz); 7.28 (2H, dd, J = 5.05, 8.68 Hz); 5.88 (1H, d, J = 3.90 Hz); 4.97 (1H, t, J = 3.29 Hz); 4.39 (1H, d, J = 2.64 Hz).

10 APCI-MS m/z: 301.2 [MH⁺].**5-Ethyl-5-[(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**

Produced by aldol condensation of 4'-fluoro-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Ethyl-imidazolidine-2,4-dione.

15



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.69 (2H, dd, J=8.77/5.53Hz); 7.57 (2H, d, J=8.20Hz); 7.35 (2H, d, J=8.20Hz); 7.26 (2H, t, J=8.87Hz); 5.87 (1H, d, J=4.39Hz); 4.66 (1H, d, 4.39Hz); 1.98 (1H, m); 1.75 (1H, m); 0.78 (3H, t, J=7.34Hz).

20

APCI-MS m/z: 329.1 [MH⁺]

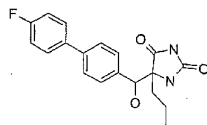
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

233

5-[(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-propyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4'-fluoro-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-propyl-imidazolidine-2,4-dione.

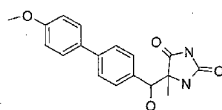


5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.16 (1H, s); 7.98 (1H, s); 7.69 (2H, dd, J=8.68/5.44Hz); 7.56 (2H, d, J=8.20Hz); 7.34 (2H, d, J=8.20Hz); 7.26 (2H, t, J=8.77Hz); 5.87 (1H, d, J=4.39Hz); 4.64 (1H, d, 4.39Hz); 1.94 (1H, m); 1.70 (1H, m); 1.31 (1H, m); 1.10 (1H, m); 0.88 (3H, t, J=7.34Hz).

10 APCI-MS m/z: 343.1 [MH⁺]

5-[Hydroxy-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

15 Produced by aldol condensation of 4'-Methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.16 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.59 (2H, d, J=8.77Hz); 7.52 (2H, d, J=8.20Hz); 7.31 (2H, d, J=8.20Hz); 6.99 (2H, d, J=8.58Hz); 5.87 (1H, d, J=4.39Hz); 4.63 (1H, d, 4.39Hz); 3.77 (3H, t); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 327.1 [MH⁺]

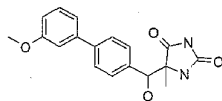
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

234

5-[Hydroxy-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 3-Methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

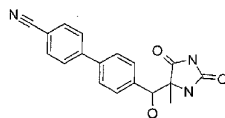


5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.59 (2H, d, J=8.01Hz); 7.35 (3H, m); 7.21 (1H, d, J=7.63Hz); 7.17 (1H, s); 6.91 (1H, dd, J=8.11/2.19); 5.91 (1H, d, J=4.39Hz); 4.65 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

10 APCI-MS m/z: 327.1 [MH⁺]

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carbonitrile

Produced by aldol condensation of 4'-Formyl-biphenyl-4-carbonitrile and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.89 (4H, m); 7.69 (2H, d, J=8.20); 7.40 (2H, d, J=8.20Hz); 5.97 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

20 APCI-MS m/z: 322.1 [MH⁺]

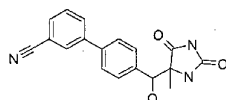
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

235

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-carbonitrile

Produced by aldol condensation of 4'-Formyl-biphenyl-3-carbonitrile and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

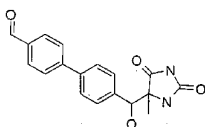


5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.14 (1H, s); 8.11 (1H, s); 8.02 (1H, d, J=8.01Hz); 7.80 (1H, d, J=7.63Hz); 7.69 (2H, d, J=8.20Hz); 7.64 (1H, t, J=7.82Hz); 7.38 (2H, d, J=8.20Hz); 5.96 (1H, d, J=4.20Hz); 4.67 (1H, d, 3.81Hz); 1.42 (3H, s).

10 APCI-MS m/z: 322.1 [MH⁺]

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carbaldehyde

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-4'-dicarbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 10.03 (1H, s); 8.12 (1H, s); 7.97 (2H, d, J=8.40Hz); 7.91 (2H, d, J=8.40); 7.71 (2H, d, J=8.20Hz); 7.40 (2H, d, J=8.40Hz); 5.97 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 3.81 (3H, t); 1.43 (3H, s).

20 APCI-MS m/z: 325.1 [MH⁺]

WO 02/074750

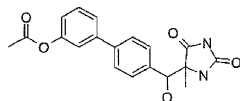
PCT/SE02/00475

236

Acetic acid 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl-ester

Produced by aldol condensation of acetic acid 4'-formyl-biphenyl-3-yl ester and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

5



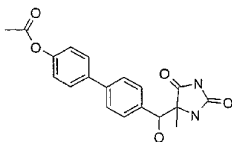
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.16 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.92 (1H, dd, J=7.72/1.24Hz); 7.66 (2H, d, J=8.40); 7.60 (1H, t, J=7.73Hz); 7.38 (2H, d, J=8.40Hz); 5.94 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 2.63 (3H, s); 1.42 (3H, s).

10

APCI-MS m/z: 321.1 [MH⁺-H₂O]

Acetic acid 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-yl-ester

15 Produced by aldol condensation of acetic acid 4'-formyl-biphenyl-4-yl ester and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.11 (1H, s); 8.01 (2H, d, J=8.39Hz); 7.82 (2H, d, J=8.20); 7.68 (2H, d, J=8.20Hz); 7.39 (2H, d, J=8.20Hz); 5.96 (1H, d, J=4.39Hz); 4.67 (1H, d, 4.39Hz); 2.59 (3H, t); 1.43 (3H, s).

20

APCI-MS m/z: 321.1 [MH⁺-H₂O]

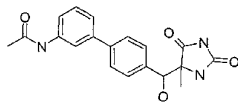
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

237

***N*-(4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl)-acetamide**

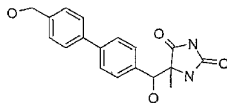
Produced by aldol condensation of *N*-(4'-Formyl-biphenyl-3-yl)-acetamide and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (1H, s); 9.98 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.50 (3H, m); 7.32 (4H, m); 5.91 (1H, d, J=4.56Hz); 4.64 (1H, d, 4.28Hz); 2.05 (3H, s); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354.1 [MH⁺]

***5*-[Hydroxy-(4-hydroxymethyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione**
Produced by aldol condensation of 4'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.61 (2H, d, J=8.20Hz); 7.57 (2H, d, J=8.20); 7.38 (2H, d, J=8.20Hz); 7.34 (2H, d, J=8.20Hz); 5.90 (1H, d, J=4.39Hz); 5.19 (1H, t, J=5.72Hz); 4.65 (1H, d, 4.39Hz); 4.52 (2H, d, J=5.72Hz); 1.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 327.1 [MH⁺]

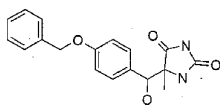
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

238

5-[(4-Benzyloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4-benzyloxy-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

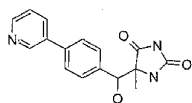


5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.46-7.27 (5H, m); 7.18 (2H, d, J=8.58Hz); 6.89 (2H, d, J=8.58Hz); 5.75 (1H, d, J=4.39Hz); 5.04 (2H, s); 4.55 (1H, d, J=4.39Hz); 1.43 (3H, s).

10 APCI-MS m/z: 309.1 [MH⁺-H₂O]

5-[Hydroxy-(4pyridine-3-yl-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4-Pyridine-3-yl-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



15 APCI-MS m/z: 298.1 [MH⁺]

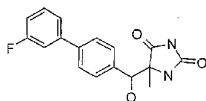
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

239

5-[(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 3'-Fluoro-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



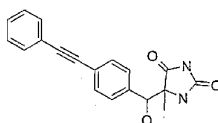
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.63 (1H, d, J=8.20Hz); 7.49 (3H, m); 7.36 (2H, d, J=8.20Hz); 7.17 (1H, m); 5.93 (1H, d, J=4.20Hz); 4.66 (1H, d, 3.81Hz); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 315 [MH⁺]

10

5-[Hydroxy-(4-phenylethenyl-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

The starting aldehyde was synthesized according; Thorand S. *et al* (J Org Chem 1998, 63(23), 8551-8553).



- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.53 (2H, m); 7.45 (2H, d, J=8.40Hz); 7.41 (3H, m); 7.30 (2H, d, J=8.20Hz); 5.99 (1H, d, J=4.58Hz); 4.64 (1H, d, 4.39Hz); 1.41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 321.1 [MH⁺]

20

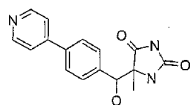
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

240

5-[Hydroxy-(4-pyridine-4-yl-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4-Pyridine-4-yl-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

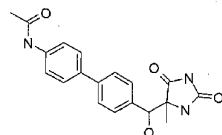


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.61 (2H, m); 8.12 (1H, s); 7.74 (2H, d, J=8.39); 7.70 (2H, m); 7.41 (2H, d, J=8.20Hz); 5.99 (1H, s); 4.67 (1H, s); 1.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 298.1 [MH⁺]

N'-[4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-yl]-acetamide

Produced by aldol condensation of N-(4'-formyl-biphenyl-4-yl)-acetamide and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



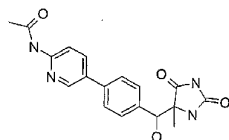
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

241

N-(5-{4-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-acetamide

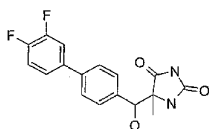
Produced by aldol condensation of *N*-[4-(4-Formyl-phenyl)-pyridine-2-yl]-acetamide and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z : 355.1 $[MH^+]$

5-[(3',4'-Difluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 3',4'-Difluoro-biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.75 (1H, m); 7.61 (2H, d, $J=8.27$ Hz); 7.50 (2H, m); 7.35 (2H, d, $J=8.27$); 5.93 (1H, d, $J=3.99$ Hz); 4.66 (1H, d, $J=3.98$ Hz); 1.41 (3H, s).

APCI-MS m/z : 333 $[MH^+]$

WO 02/074750

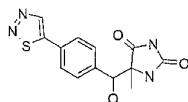
PCT/SE02/00475

242

5-[Hydroxy-(4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4-[1,2,3]Thiadiazol-5-yl-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.

5

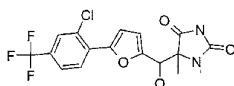


APCI-MS m/z: 305 [MH⁺]

5-{[5-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-hydroxy-methyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

10

Produced by aldol condensation of 5-(3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



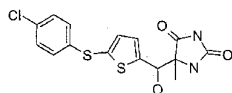
15

APCI-MS m/z: 389 [MH⁺]

5-{[5-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-thiophen-2-yl]-hydroxy-methyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

20

Produced by aldol condensation of 5-(4-chloro-phenylsulfanyl)-thiophene-2-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 350.9 [MH⁺ -H₂O]

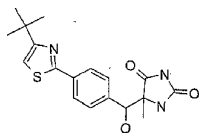
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

243

5-[[4-(4-*tert*-Butyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

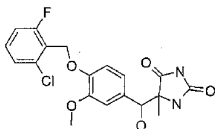
Produced by aldol condensation of 4-(4-*tert*-butyl-thiazol-2-yl)-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 360 [MH⁺]

5-[[4-(2-Chloro-6-fluoro-benzyloxy)-3-methoxy-phenyl]-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4-(2-chloro-6-fluoro-benzyloxy)-3-methoxy-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 391 [MH⁺-H₂O]

15

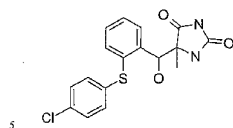
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

244

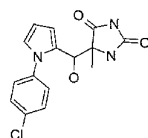
5-[[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



5-[[1-(4-Chloro-phenyl)-H-pyrrol-2-yl]-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

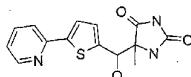
10 Produced by aldol condensation of 1-(4-Chloro-phenyl)-H-pyrrol-2-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 302.1 [MH⁺-H₂O]

15 **5-[Hydroxy-(2-pyridin-2-yl-thiophen-2-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione**

Produced by aldol condensation of 5-pyridin-2-yl-thiophen-2-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 304 [MH⁺]

20

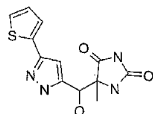
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

245

5-[Hydroxy-(5-thiophen-2-*H*-pyrazol-3-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

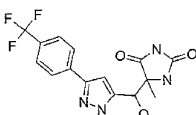
Produced by aldol condensation of 5-thiophen-2-yl-2*H*-pyrazol-3-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



5 APCI-MS *m/z*: 293.1 [*MH*⁺]

5-{Hydroxy-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-*H*-pyrazol-3-yl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

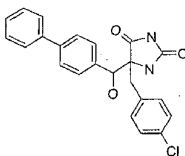
10 Produced by aldol condensation of 5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2*H*-pyrazol-3-carbaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS *m/z*: 355 [*MH*⁺]

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-(4-chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione

15 Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-(4-chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89 (1H, s); 8.29 (1H, s); 7.65 (2H, d, *J*=7.73Hz); 7.59 (2H, d, *J*=8.20Hz); 7.43 (2H, m); 7.39 (2H, d, *J*=8.20Hz); 7.32 (3H, m); 7.20 (2H, d,

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

246

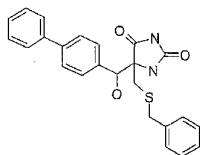
$J=8.39\text{Hz}$); 6.13 (1H, d, $J=4.01\text{Hz}$); 4.85 (1H, d, $J=4.01\text{Hz}$); 3.28 (1H, d, $J=13.35\text{Hz}$); 3.04 (1H, d, $J=13.35$).

APCI-MS m/z : 407.2 $[\text{MH}^+]$

5

5-Benzylsulfanylmethyl-5-(biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-Benzylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione.



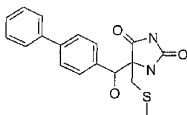
10

APCI-MS m/z : 419.2 $[\text{MH}^+]$

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

15

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z : 343.1 $[\text{MH}^+]$

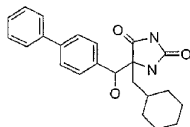
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

247

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-cyclohexylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

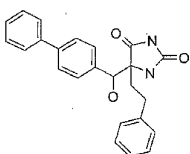
Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-cyclohexylmethyl-imidazolidine-2,4-dione.



5 APCI-MS m/z: 379.3 [MH⁺]

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-phenylethyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-phenylethyl-imidazolidine-2,4-dione.



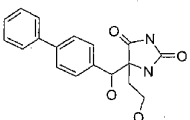
10

APCI-MS m/z: 387.3 [MH⁺]

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-(2-hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione.

15



APCI-MS m/z: 309.2 [MH⁺-H₂O]

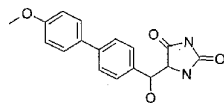
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

248

5-[Hydroxy-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-methyl]-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of 4'-methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde and imidazolidine-2,4-dione.



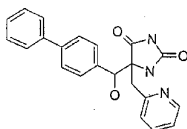
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.60 (2H, d, J=8.77Hz); 7.54 (2H, d, J=8.39Hz); 7.33 (2H, d, J=8.20Hz); 7.00 (2H, d, J=8.77Hz); 5.83 (1H, d, J=3.81Hz); 4.94 (1H, t, J=3.34); 4.33 (1H, d, J=2.67Hz); 3.77 (3H, s).

APCI-MS m/z: 295 [MH⁺-H₂O]

10

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-5-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Produced by aldol condensation of biphenyl-4-carbaldehyde and 5-pyridin-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione.



- 15 APCI-MS m/z: 374.2 [MH⁺]

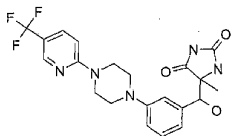
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

249

5-(Hydroxy-{3-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-phenyl}methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

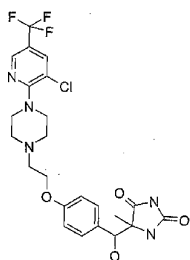
Produced by aldol condensation of 4-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



APCI-MS m/z: 450.2 [MH⁺]

5-[(4-{2-[4-(3-Chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-ethoxy}-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from commercially available starting materials.



APCI-MS m/z: 528.3 [MH⁺].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

250

EXAMPLE 32

Compounds were synthesized according to Method D (Suzuki coupling) in Scheme 4 (shown in the description above) from commercially available arylboronic acids and 5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione or 5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2,4-dione described below.

5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

4-Iodo-benzaldehyde (9.280 g, 40.0 mmol), 5-methyl-hydantoin (4.564 g, 40.0 mmol) and 45 % aqueous trimethylamine (6.40 ml, 40.0 mmol) was refluxed in ethanol (60 ml) and water (40 ml) for 20 hours under an atmosphere of nitrogen. A white precipitate was formed. After cooling at room temperature for approximately 15 minutes the precipitate was collected by filtration, washed sequentially with ethanol (50%, 50 ml), water (50 ml) and diethyl ether (50 ml). Drying by air suction afforded the title compound 5-[hydroxyl-(4-iodo-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2, 4-dione (7.968 g, 23.0 mol) in 57.5 % yield as white solid in form of the pure racemate.

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.64 (2H, d, J = 8.55 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.43 Hz); 5.98 (1H, d, J = 4.49 Hz); 4.57 (1H, d, J = 4.32 Hz); 1.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 346.9 [MH⁺].

5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2,4-dione

Prepared according to the same protocol used for preparation of 5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione described above.

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.14 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.27 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.90 Hz); 4.87 (1H, t, J = 2.70 Hz); 4.34 (1H, d, J = 2.48 Hz).

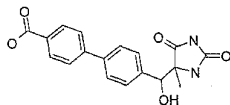
APCI-MS m/z: 333.1 [MH⁺].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

251

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid



5 A stirred mixture of 4-Carboxy-phenyl-boronic acid (214 mg, 1.3 mmol), 5-[hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2,4-dione (347 mg, 1.0 mmol) and sodium hydrogencarbonate (318 mg, 3.8 mmol) in acetone (5.0 ml) and water (5.0 ml) was deoxygenated by vacuum/nitrogen exchange 3 times. Palladium diacetate (20 mg, yyy mmol) was added and deoxygenating repeated, and then the mixture was stirred at 50°C
10 for 90 min under an atmosphere of nitrogen.

The solid was allowed to precipitate. The supernatant was partitioned between water (20 ml), ethyl acetate (15 ml) and diethyl ether (15 ml). The water phase was acidified with 1 M HCl (aq, 10 ml) then extracted two times with ethyl acetate (15 ml) and diethyl ether (15 ml). Evaporation of the organic phase afforded 340 mg of the crude product, this was
15 slurred in dioxane (6 ml) and water (6 ml) together with trifluoroacetic acid (100 microl) and filtrated. Preparative HPLC (column, acetonitril/water/trifluoro acetic acid) afforded the title compound 4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (114 mg, 0.33 mmol) as a white solid in 33.5 % yield.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (1H, s); 8.13 (1H, s); 8.00 (2H, d, J = 8.33 Hz);
20 7.79 (2H, d, J = 8.49 Hz); 7.67 (2H, d, J = 8.39 Hz); 7.40 (2H, d, J = 8.48 Hz); 5.97 (1H, bs); 4.68 (1H, s); 1.44 (3H, s).

APCI-MS m/z: 341 [MH⁺].

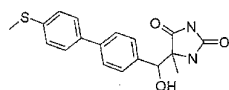
25 The following compounds where prepared by the same protocol used for preparation of 4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid described above.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

252

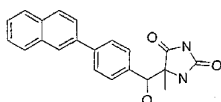
5-[Hydroxy-(4'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione



¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.62 (2H, d, J = 8.61 Hz); 7.57 (2H, d, J = 8.42 Hz); 7.35 (2H, d, J = 5.73 Hz); 7.32 (2H, d, J = 6.30 Hz); 5.91 (1H, d, J = 4.32 Hz); 4.65 (1H, d, J = 4.31 Hz); 2.50 (3H, s); 1.43 (3H, s).

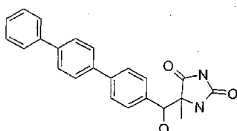
APCI-MS m/z: 343.0 [MH⁺].

5-[Hydroxy-(4-naphthalen-2-yl phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione



APCI-MS m/z: 347.1 [MH⁺]

5-[Hydroxy-[1,1';4,1'']terphenyl-4''-yl -methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione



APCI-MS m/z: 373.1 [MH⁺]

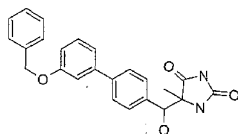
20

WO 02/074750

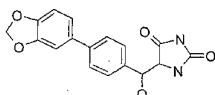
PCT/SE02/00475

253

5-[(3'-Benzyloxy-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 403.1 [MH⁺].

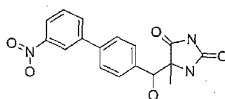
5-[(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione



1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.31 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.53 (2H, d, J=8.39Hz);
 7.33 (2H, d, J=8.20Hz); 7.24 (1H, s); 7.14 (1H, d, J=8.11Hz); 6.97 (1H, d, J=8.01Hz);
 6.03 (2H, d, J=6.87Hz); 5.84 (1H, d, J=3.62Hz); 4.92 (1H, s); 4.35 (1H, s).

APCI-MS m/z: 309 [MH⁺-H₂O]

5-[Hydroxy-(3'-nitro-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione



1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.41 (1H, t, J=8.41Hz); 8.20 (1H, m);
 8.15 (1H, m); 8.12 (1H, s); 7.73 (3H, m); 7.41 (2H, d, J=8.20); 5.97 (1H, d, J=4.39Hz);
 4.68 (1H, d, 4.58Hz); 1.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 342.1 [MH⁺]

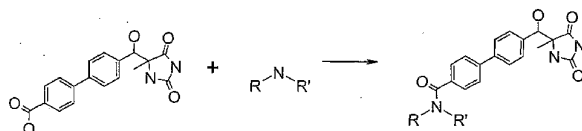
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

254

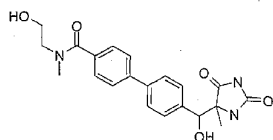
EXAMPLE 33

Compounds were synthesized according to Method E (Amide coupling) in Scheme 4 (shown in the description above). The compounds were prepared by the general method described below. All amines used in the coupling are commercially available.



To a 0.3M solution of 4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid in 1-methyl-2-pyrrolidinone (50 μ L) was 1-ethyl-3(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.3eq, 45 μ L 0.5M in 1-methyl-2-pyrrolidinone), 1-hydroxybenzotriazole (1.7eq, 51 μ L 0.5M in 1-methyl-2-pyrrolidinone), N,N-disopropylethylamine (1eq, 20 μ L 1M in 1-methyl-2-pyrrolidinone) and the corresponding amine (2eq, 100 μ L 0.3M in 1-methyl-2-pyrrolidinone) added. The reaction mixture was stirred over night at room temperature. Purification was made by preparative HPLC-C₁₈.

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide



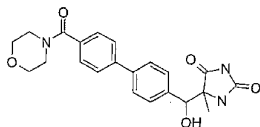
APCI-MS m/z: 398.1 [MH⁺]

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

255

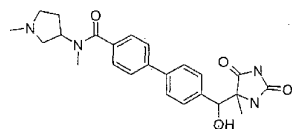
5-*[Hydroxy-4'-(morpholine-4-carbonyl)-biphenyl-4-yl]-methyl-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione*



5

APCI-MS m/z: 410.1 [MH⁺]

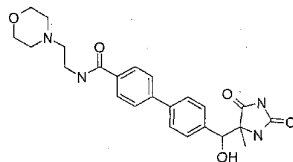
4'-*[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amide*



10

APCI-MS m/z: 437.1 [MH⁺]

15 4'-*[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide*

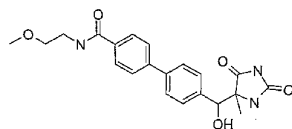
APCI-MS m/z: 453.1 [MH⁺]

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

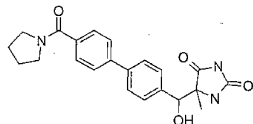
256

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (2-methoxy-ethyl)-amide

APCI-MS m/z: 398.1 [MH⁺]

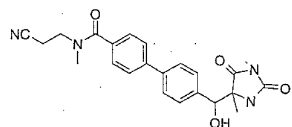
5

5-{Hydroxy-[4'-(pyrrolidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-yl]-methyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

APCI-MS m/z: 394.1 [MH⁺]

10

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (2-cyano-ethyl)-methyl-amide

APCI-MS m/z: 407.1 [MH⁺]

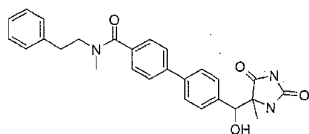
15

WO 02/074750

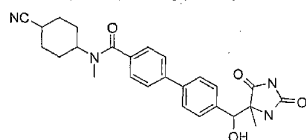
PCT/SE02/00475

257

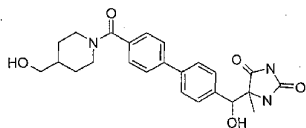
4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid
methyl-phenethyl-amide

APCI-MS m/z: 458.1 [MH⁺]

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic
acid (4-cyano-cyclohexyl)-methyl-amide

APCI-MS m/z: 461.1 [MH⁺]

5-{Hydroxy-[4'-(4-hydroxymethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-yl]-methyl}-5-
methyl-imidazolidine-2,4-dione

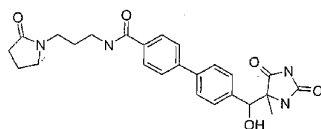
APCI-MS m/z: 438.1 [MH⁺]

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

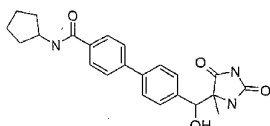
258

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid [3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amide

APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺]

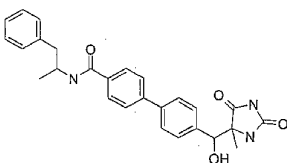
5

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid cyclopentylamide

APCI-MS m/z: 408.1 [MH⁺]

10

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide

APCI-MS m/z: 444.1 [MH⁺]

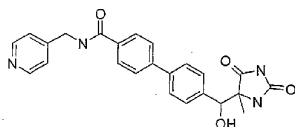
15

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

259

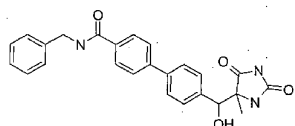
4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide



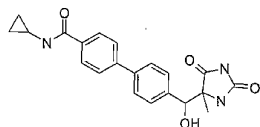
5

APCI-MS m/z: 431.1 [MH⁺]

10 4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid benzylamide

APCI-MS m/z: 430.1 [MH⁺]

15 4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid cyclopropylamide

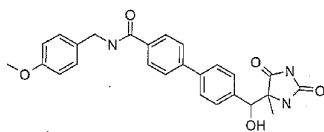
APCI-MS m/z: 380.1 [MH⁺]

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

260

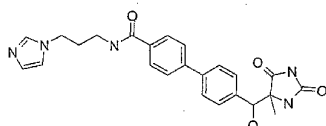
4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide



APCI-MS m/z: 460.1 [MH⁺]

5

4'-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-biphenyl-4-carboxylic acid (3-imidazol-1-yl-propyl)-amide



APCI-MS m/z: 448.1 [MH⁺]

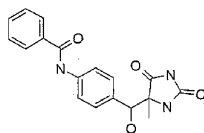
10

N-[4-[Hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-methyl]-phenyl]-benzamide

5-[Hydroxy-(4-nitro-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione was synthesized according to method C by the protocol described in Example 24 (APCI-MS m/z: 268.8 [MH⁺]). The corresponding amine 5-[(4-Amino-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-

15

imidazolidine-2,4-dione was afforded by Pd(0) catalysed hydrogenation in Ethanol (APCI-MS m/z: 218.0 [MH⁺] (-H₂O)). 5-[(4-Amino-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione was finally coupled with benzoic acid according to the protocol above (Method E) to afford the title compound.



APCI-MS m/z: 240.0 [MH⁺]

20

WO 02/074750

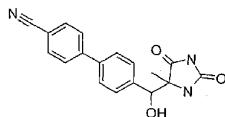
PCT/SE02/00475

261

EXAMPLE 34

Enantiomers were isolated by the method described for the resolution of 4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-methyl)biphenyl-4-carbonitrile below.

5 4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-methyl)biphenyl-4-carbonitrile

**Chromatographic resolution:**

0.10 g of diastereomerically pure 4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-methyl)biphenyl-4-carbonitrile was dissolved in 76 mL absolute ethanol/ *iso*-hexane (75:25) and filtered through a 0.45 µm nylon filter. Volumes of 5.0 mL were injected repeatedly on a chiral column (Chiralpak AD-H (2 cm ID x 25 cm L)) connected to a UV-detector (254 nm) and fraction collector. Separation was performed with absolute ethanol/ *is*-hexane (75:25) at 8.0 mL/min flow and the pure enantiomers eluted after approximately 15 and 21 minutes, respectively. Fractions containing the same enantiomer were combined, concentrated and assessed for optical purity by chiral chromatography (see below).

Enantiomer A ("early" fractions)

Yield: 0.047 g white solid

20 **Chiral chromatography** (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min absolute ethanol/ *iso*-hexane (75:25))

Retention time: 11.4 minutes

Optical purity: 99.9% e.e (no enantiomer B present)

25 ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 4.84 (m obscured by water singlet, 1H), 7.50 (d, 2H, *J*=8 Hz), 7.62 (d, 2H; *J*=8 Hz) and 7.79 (m, 4H) ppm.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

262

Enantiomer B ("late" fractions)

Yield: 0.040 g white solid

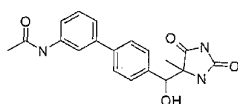
Chiral chromatography (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min
absolute ethanol/ *iso*-hexane (75:25))

Retention time: 18.0 minutes

Optical purity: 99.0% e.e (0.50% of enantiomer A present)

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 4.84 (m obscured by water singlett, 1H), 7.50 (d, 2H, *J*=
8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*= 8 Hz) and 7.79 (m, 4H) ppm.

***N*-(4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-methyl)biphenyl-3-yl)acetamide**

Chromatographic resolution :

0.040 g of diastereomerically pure *N*-(4'-(hydroxy-(4-methyl-2,5-dioximidazolidin-4-yl)-
methyl)biphenyl-3-yl)acetamide was dissolved in 224 mL absolute ethanol/ *iso*-hexane
(71:29) and separated as described above with absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50) at 6.0
mL/min as eluant.

Enantiomer A ("early" fractions)

Yield: 0.019 g white solid

Chiral chromatography (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min
absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50))

Retention time: 10.4 minutes

Optical purity: 99.9% e.e (no enantiomer B present)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

263

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.82 (m obscured by water singlett, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 2H; *J* = 8 Hz) and 7.82 (m, 1H) ppm.

5

Enantiomer B ("late" fractions)

Yield: 0.018 g white solid

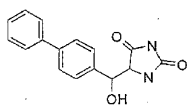
Chiral chromatography (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50))

10 Retention time: 14.8 minutes

Optical purity: 99.6% e.e (0.20% of enantiomer A present)

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.82 (m obscured by water singlett, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.50 (m, 1H), 7.54 (d, 2H; *J* = 8 Hz) and 7.82 (m, 1H) ppm.

15

5-(Biphenyl-4-yl-hydroxy-methyl)-imidazolidine-2,4-dione.

20

Chromatographic resolution:

Separation was made on a Gilson HPLC system (column: CHIRALPAK AD, 2.0x25 cm).

Solvent: isoHexane/EtOH = 25/75. Flow=6.0mL/min. UV=254nm. Inj volume=3.0 mL).

25 24 mg of the racemic material was dissolved in 24mL of isoHexane/EtOH = 25/75. The two enantiomers with Rt=17.72min and 20.47min was collected and solvent was removed by evaporation. Analysed for enantiomeric purity using the following Gilson HPLC system (column: CHIRALPAK AD, 0.46x25 cm. Solvent: isoHexane/EtOH = 25/75.

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

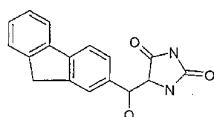
264

Flow=0.5mL/min. UV=254nm). Faster enantiomer: 9mg, Rt=10.12 min, ee=99.9%. Slower enantiomer: 7mg, Rt=11.78 min, ee=99.2%.

5 **EXAMPLE 35**

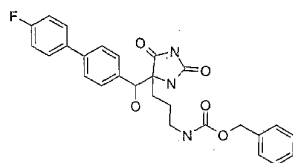
The following compounds were prepared by a method analogous to that described in Example 24.

10 **5-[(9 H-Fluoren-2-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**



APCI-MS m/z: 277 [MH⁺ - H₂O]

15 **(3-{4-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl}-propyl)-carbamic acid benzyl ester**



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (1H, s); 8.53 (1H, d, J=4.01Hz); 8.01 (1H, s); 7.69 (2H, m); 7.56 (2H, d, J=8.39Hz); 7.30 (9H, m); 5.90 (1H, d, J=4.20Hz); 4.99 (2H, s); 4.64 (1H, d, J=4.20Hz); 2.98(2H, m); 1.97 (1H, m); 1.72 (1H, m); 1.42 (1H, m); 1.22 (1H, m).

APCI-MS m/z: 492.2 [MH⁺].

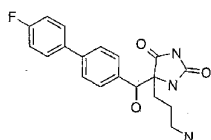
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

265

5-(3-Amino-propyl)-5-[(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from above (3-{4-[(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl}-propyl)-carbamic acid benzyl ester by a standard method known for those skilled in the art.



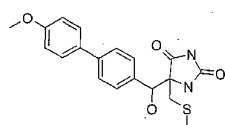
APCI-MS m/z: 358.1 [MH⁺].

10

5-[Hydroxy-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from 4'-methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde (Table 3, Method B) and 5-methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione (Table 2, Method A) according to Method C, Example 24.

15



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.25 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.59 (2H, d, J=8.77Hz), 7.53 (2H, d, J=8.20Hz); 7.31 (2H, d, J=8.20Hz); 6.99 (2H, d, J=8.77Hz); 5.98 (1H, d, J=4.20Hz); 4.71 (1H, d, J=4.01Hz); 3.77 (3H, s); 3.16 (1H, d, J=14.31Hz), 2.92 (1H, d, J=14.31Hz), 2.11 (3H, s).

20

APCI-MS m/z: 373.1 [MH⁺]

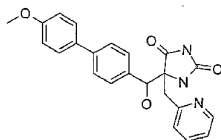
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

266

5-[Hydroxy-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-pyridin-2-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from 4'-methoxy-biphenyl-4-carbaldehyde (Table 3, Method B) and commercially available 5-pyridin-2-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione according to Method C, Example 24.

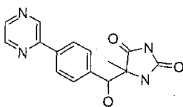


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.00 (1H, s); 8.53 (1H, d, J=4.01Hz); 8.13 (1H, s); 7.91 (1H, s); 7.58 (2H, m); 7.53 (2H, m); 7.38 (4H, m), 7.00 (2H, m), 6.11 (1H, s) 4.81 (1H, s); 3.48 (2H, m).

APCI-MS m/z: 404.3 [MH⁺].

5-[Hydroxy-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from commercially available 4-pyrazin-2-yl-benzaldehyde and 5-methyl-hydantoin according to Method C, Example 24.



APCI-MS m/z: 299 [MH⁺].

20

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

267

5-{3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-1-hydroxy-propyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

- 5 3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propan-1-ol
3-(4-Hydroxyphenyl)-propanol (768.5, 5.05 mmol), 2,5-dichloro-pyridine (934.8 mg, 6.32 mmol), cesium carbonate (2.48 g, 7.60 mmol) mixed in N-methyl-pyrrolidone (10 ml) was stirred and heated (100 °C) for 20 hours. The flask was cooled and the content was partitioned between ethyl acetate (100 ml), di-tertbutylether (100 ml) and water (300 ml).
10 The organic phase was washed with water (3 X 30 ml). Evaporation afforded the crude title compound (1.502 g, 5.70 mmol) as a yellow oil in 113 % yield. Pure according to TLC analysis.

APCI-MS m/z: 264 [MH⁺]

15

- 3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propionaldehyde
3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propan-1-ol (267 mg, 1.0 mmol) and pyridinium chloro chromate (302 mg, 1.4 mmol) was stirred in dichloromethan (20 ml, molecular
20 sieve dried) for 2 hours. Flash chromatography (SiO₂, dichloromethan/methanol: gradient to 100/5) afforded the title compound (169 mg, 0.65 mmol) as a oil in 65 % yield.

APCI-MS m/z: 262 [MH⁺]

25

WO 02/074750

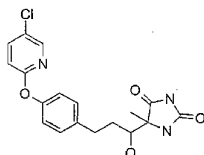
PCT/SE02/00475

268

5-{3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-1-hydroxy-propyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

3-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propionaldehyde and commercially available 5-methyl-hydantoin was utilized for synthesis of the title compound according to Method C,

Example 24.



APCI-MS m/z: 376.0 [MH⁺].

5-{[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-hydroxy-methyl}-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-benzaldehyde

4-Hydroxy-benzaldehyde (620.9 mg, 5.08 mmol), cesiumcarbonate (2.6 g, 7.98 mmol) and 2,5-dikloropyridine (947 mg, 6.40 mmol) mixed in N-methyl-pyrrolidone (10 ml) was

stirred and heated (75 °C) for 16 hours. LCMS analysis indicated formation of product in a minor amount. Further reaction at elevated temperature (150 °C) for additional six hours produced increased formation of product. The flask was cooled and the content was partitioned between ethyl acetate (100 ml), ether (100 ml) and water (200 ml). The organic phase was washed with water (3 X 30 ml). Evaporation and flash chromatography (SiO₂, dichloromethane/methanol: gradient to 100/4) afforded 4-(5-chloro-pyridin-2-yloxy)-benzaldehyde (181 mg, 0.77 mmol) in 15.2 % yield.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (1H, s); 8.27 (1H, d); 8.04 (1H, dd); 7.97 (2H, d); 7.35 (2H, d); 7.23 (1H, d).

APCI-MS m/z: 234 [MH⁺]

WO 02/074750

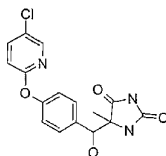
PCT/SE02/00475

269

5-([4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phenyl]-hydroxy-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-benzaldehyde and commercially available 5-methyl-hydantoin was utilized for synthesis of the title compound according to Method C,

5 Example 24.



APCI-MS m/z: 348 [MH⁺].

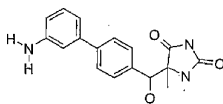
10

EXAMPLE 36

5-([3'-Amino-biphenyl-4-yl]-hydroxy-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Prepared from 5-[Hydroxy-(3'-nitro-biphenyl-4-yl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-

15 dione described in Example 31 by a standard synthetic method well-known for those skilled in the art (Pd (0) catalysed hydrogenation in ethanol).



20 APCI-MS m/z: 312.1 [MH⁺]

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

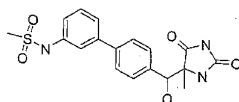
270

EXAMPLE 37

The following compounds were prepared according to the protocol used for synthesis of N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl}-methanesulfonamide described below.

N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl}-methanesulfonamide

- 10 Methanesulfonyl chloride (10 μ l, 0.165 mmol) was added dropwise to a solution of 5-[(3'-Amino-biphenyl-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione (41 mg, 0.132 mmol) in pyridine (1 ml). The resulting mixture was stirred for 6 hours at ambient temperature. Water (15 ml) was added and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 ml). The combined EtOAc extracts were dried (MgSO_4) and concentrated under
- 15 reduced pressure to afford the crude product. Preparative HPLC on a Chromasil C18 column with acetonitrile/water (0.1% trifluoroacetic acid), afforded the 40 mg (80% yield) of the title compound N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl}-methanesulfonamide.



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (1H, s); 9.79 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.57 (2H, d, $J=8.39\text{Hz}$); 7.40 (5H, m); 7.19 (1H, m); 7.25 (2H, d, $J=8.39\text{Hz}$); 7.20 (1H, m); 5.92 (1H, m); 4.65 (1H, s); 3.01 (3H, s); 1.42 (3H, s).

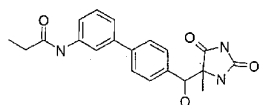
25 APCI-MS m/z : 390.1 $[\text{MH}^+]$

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

271

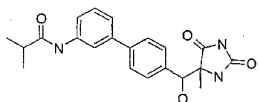
N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl}-
propionate



5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.17 (1H, s); 9.90 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.90 (1H, s);
7.51 (3H, m); 7.32 (4H, m); 5.92 (1H, d, *J*=4.39Hz); 4.65 (1H, d, *J*=4.39Hz); 2.32 (1H, q,
J=7.44Hz); 1.42 (3H, s); 1.08 (3H, t, *J*=7.53Hz).
APCI-MS *m/z*: 368.1 [*MH*⁺].

10

N-{4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl}-
isobutyramide



15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (1H, s); 9.87 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.92 (1H, s);
7.52 (3H, m); 7.33 (4H, m); 5.92 (1H, d, *J*=4.39Hz); 4.65 (1H, d, *J*=4.39Hz); 2.59 (1H,
m); 1.42 (3H, s); 1.10 (6H, d, *J*=6.87Hz).
APCI-MS *m/z*: 382.1 [*MH*⁺].

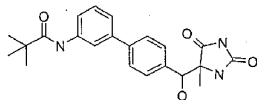
20

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

272

N-[4'-[hydroxy-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolin-4-yl)-methyl]-biphenyl-3-yl]-2,2-dimethylpropionamide

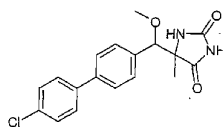


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (1H, s); 9.23 (1H, s); 8.09 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.58 (3H, m); 7.33 (4H, m); 5.91 (1H, d, J=4.39Hz); 4.65 (1H, d, J=4.39Hz); 1.42 (3H, s); 1.22 (9H, s).

APCI-MS m/z: 396.2 [MH⁺].

EXAMPLE 38

5-[(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)methoxymethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione



4-Chloro-4'-(2-nitropropenyl)biphenyl

4-(4-Chlorophenyl)benzaldehyde (0.66 g, 3.0 mmoles), nitroethane (2 mL), ammonium carbonate (3.5 g) and glacial acetic acid (17 mL) was stirred under nitrogen at 82°C for 20 hours. Volatiles were evaporated, the yellow residue was taken up in ether and washed once with water. The aqueous phase was separated and washed once with ether. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

273

sulfate, filtered and concentrated with silica (3 g) by rotary evaporation. The dry residue was applied on a silica column. Elution with ethyl acetate/n-heptane (1:20) through (1:8) gave 0.50 g (61% yield) of the title compound as wellow crystals. Mp. 113.8-114.3°C (uncorrected).

- 5 FT-IR (ATR) ν 1647 (w), 1504 (str), 1484 (str), 1320 (v str), 812 (str) cm^{-1} .
 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.50 (d, 3H, $J=1$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J=9$ Hz) and 8.12 (br s, 1H) ppm.
 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 14.2, 127.2, 128.2, 129.1, 130.5, 131.5, 132.9, 134.1, 138.1, 141.3 and 147.6 ppm.

10

4-Chloro-4'-(1-methoxy-2-nitropropyl)biphenyl

A mixture of 4-chloro-4'-(2-nitropropenyl)biphenyl (0.39 g, 1.3 mmoles), sodium methoxide (4.0 mmoles; freshly prepared from 0.091 g of sodium and dry methanol) and
15 anhydrous 1,2-dimethoxyethane (3.0 mL) was stirred under nitrogen at 22°C for three hours, acidified with 10% acetic acid in methanol (4 mL), concentrated to dryness by rotary evaporation and then taken up in ethyl acetate and water. The aqueous phase was separated and washed once with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated with silica (3 g)
20 by rotary evaporation. The dry residue was applied on a silica column. Elution with dichloromethane/n-heptane (1:3) through (1:1) gave 0.40 g (95% yield) of the title compound as a white solid.

- FT-IR (ATR) ν 1552 (v str), 1485 (str), 1092 (str), 814 (str) cm^{-1} .
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, 1.3 H, $J=7$ Hz) 1.56 (d, 1.7 H, $J=7$ Hz), 3.22 (s, 1.2 H), 3.32 (s, 1.8 H), 4.56 (d, 1.2 H, $J=10$ Hz), 4.63 (m, 1.8 H), 4.76 (m, 1.2 H), 4.88
25 (d, 1.8 H, $J=5$ Hz) and 7.38-7.62 (m's, 8 H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 13.0, 16.3, 57.0, 57.7, 83.5, 84.8, 86.9, 87.5, 127.3, 127.5, 128.3, 129.0, 129.1, 132.7, 133.7, 133.9, 135.1, 135.9, 138.7, 138.8, 140.4, 140.9 ppm (diastereomeric signals).

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

274

1-(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)-1-methoxypropan-2-one

A mixture of 4-chloro-4'-(1-methoxy-2-nitropropyl)biphenyl (0.123 g, 0.40 mmoles), dry dichloromethane (2.8 mL) and finely ground 3Å molecular sieves (0.040 g) under argon was cooled on an ice bath. Tetrapropylammonium perruthenate (0.170 g, 0.48 mmoles) was added in a portionwise manner to the cold, stirred mixture. When the addition was completed, the ice bath was removed and the mixture was stirred at 22°C for 4.0 hours. Diethyl ether (30 mL) was added and the resulting dark suspension was filtered through Celite. The clear filtrate was concentrated with silica (4 g) by rotary evaporation. The dry residue was applied on a silica column. Elution with dichloro-methane/n-heptane (1:2) through (2:1) gave 0.052 g (47% yield) of the title compound as a white solid. FT-IR (ATR) ν 1716 (v str), 1485 (str), 1093 cm^{-1} (v str). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 4.69 (s, 1 H), 7.40 (d, 2 H, $J=9$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J=8$ Hz), 7.51 (d, 2 H, $J=9$ Hz) and 7.56 (d, 2 H, $J=8$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 25.1, 57.3, 89.1, 127.2, 127.4, 128.2, 128.8, 133.5, 135.1, 138.8, 140.1 and 206.4 ppm

5-[(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)methoxymethyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione

1-(4'-Chlorobiphenyl-4-yl)-1-methoxypropan-2-one (0.051 g, 0.19 mmoles), ammonium carbonate (0.089 g, 0.93 mmoles), potassium cyanide (0.025 g, 0.37 mmoles; CAUTION!) and 50% ethanol in water (1.4 mL) were stirred in a sealed vial (4.5 mL) at 87°C (oil bath temperature) for 19 hours. The solvent was evaporated, water was added to make a volume of approx. 20 mL, pH was adjusted to 3 with glacial acetic and the crude product was taken up in ethyl acetate (50 mL). The organic phase was washed once with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated by rotary evaporation to afford 0.065 g (100% yield) of the title compound as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.06 (s, 2 H), 1.43 (s, 1 H), 3.07 (s, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 4.33 (s, 0.7 H), 4.34 (s, 0.3 H), 7.30-7.75 (m's, 8.7 H), 8.24 (br s, 0.3 H), 10.26 (br s, 0.3 H) and 10.56 (br s, 0.7 H) ppm. ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 20.2, 21.1, 56.6, 57.0, 65.5, 66.2, 84.2, 84.9, 125.8, 126.1, 128.20, 128.22, 128.74, 128.76, 128.79, 128.9, 132.2, 135.3, 135.4, 138.2, 138.3, 138.3, 138.4, 156.1, 156.9, 175.9 and 177.1 ppm (diastereomeric signals).

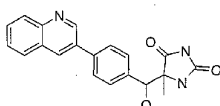
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

275

EXAMPLE 39**5-[Hydroxy-(4-quinolin-3-yl-phenyl)-methyl-imidazolidine-2,4-dione]**

This compound was synthesised according to *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1500-1502
 5 from commercially available 3-bromo-quinoline and 5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-
 imidazolidine-2,4-dione described above.



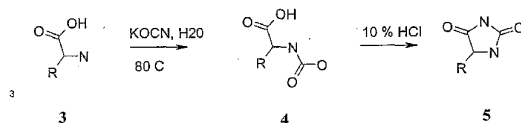
APCI-MS m/z: 348.2 [MH⁺]

10

EXAMPLES 40 TO 61: Preparation of starting materials

According to Scheme 4 below, the hydantoins **5** were prepared in two steps from
 general amino acids **3** with isolation of the intermediates **4**.

15

Scheme 4

3

4

5

Table 1 lists some of the starting materials, **5**, that were synthesized. The general
 method of preparation was as follows. A slurry of amino acid **3** (25 mmol) and potassium
 20 cyanate (5.1 g, 63 mmol) in water (75 ml) was heated at 80°C for approximately 1 hour.
 The clear solution was cooled to 0°C and acidified to approximately pH 1 with
 concentrated hydrochloric acid (aq). The resulting white precipitate **4** was heated at reflux
 for 0.5-1 hour and then cooled on ice. In some instances full conversion was not reached

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

276

after 1 hour heating. In these cases the crude material was treated under the same protocol again. The white solid was filtered, washed with water, dried and analysed by HNMR and LCMS.

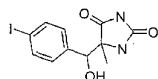
5 **Table 1: Starting materials**

Compounds 5 in Scheme 4	Yield (%)	APCI-MS m/z: [MH ⁺]
5-(4-Chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	87	224.9
[3-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-yl)-propyl]-carbamic acid benzyl ester	50	292.0
5-Isobutyl-imidazolidine-2,4-dione	85	157.0
5-Methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione	45	161.0
5-sec-Butyl-imidazolidine-2,4-dione	52	157.0
5-(2-Hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione	36	

EXAMPLE 40

5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

10



15 4-Iodo-benzaldehyde (9.280 g, 40.0 mmol), 5-methyl-hydantoin (4.564 g, 40.0 mmol) and 45 % aqueous trimethylamine (6.40 ml, 40.0 mmol) was heated at reflux in ethanol (60 ml) and water (40 ml) for 20 hours under an atmosphere of nitrogen. A white precipitate was formed. After cooling at room temperature for approximately 15 minutes the precipitate was collected by filtration, washed sequentially with ethanol (50%, 50 ml), water (50 ml)

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

277

and diethyl ether (50 ml). Drying by air suction afforded the title compound (7.968 g, 23.0 mol) in 57.5 % yield as white solid in form of a pure diastereoisomer.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz); 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz); 5.98 (1H, d, J = 4.5 Hz); 4.57 (1H, d, J = 4.3 Hz); 1.40 (3H, s).
APCI-MS m/z: 346.9 [MH⁺].

Chromatographic resolution:

A portion of 0.158 g diastereomerically pure 5-(hydroxy-(4-iodophenyl)-methyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione was dissolved in 205 mL absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50) and filtered through a 0.45 μm nylon filter. Volumes of 5.0 mL were injected repeatedly on a chiral column (Chiralpak AD-H (2 cm ID x 25 cm L)) connected to a UV-detector (254 nm) and fraction collector. Separation was performed with absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50) as eluant at 6.0 mL/min flow and the pure enantiomers eluted.

Fractions containing the same enantiomer were combined, concentrated and assessed for optical purity by chiral chromatography (see below).

Enantiomer A ("early" fractions)

Yield: 0.068 g white flakes

Chiral chromatography (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50))

Retention time: 10.5 minutes

Optical purity: 99.9% e.e (no enantiomer B present)

Enantiomer B ("late" fractions)

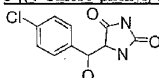
Yield: 0.071 g white flakes

Chiral chromatography (Chiralpak AD-H (0.45 cm I.D x 25 cm L) at 0.43 mL/min absolute ethanol/ *iso*-hexane (50:50))

Optical purity: 99.6% e.e (0.24% of enantiomer B present)

5 The following Examples were prepared following the procedure in Example 40. If not otherwise indicated, final compounds represent a mixture of four stereoisomers. Column chromatography was used for final purification or for separation of diastereoisomers.

10 **5-[(4-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**



15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.32 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz); 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz); 5.94 (1H, d, J = 3.9 Hz); 4.92 (1H, t, J = 3.2 Hz); 4.35 (1H, dd, J = 3.1, 1.0 Hz).

20 APCI-MS m/z : 241 $[MH^+]$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.53 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.42-7.37 (4H, m); 5.83 (1H, d, J = 5.6 Hz); 4.91 (1H, dd, J = 5.6, 2.6 Hz); 4.23 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz).

APCI-MS m/z : 241 [MH⁺].

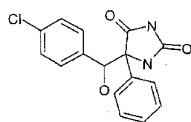
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

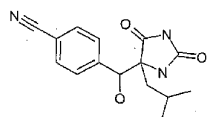
279

EXAMPLE 425-[(4-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-phenyl-imidazolidine-2,4-dione

5

APCI-MS m/z: 317.1 [MH⁺].

10

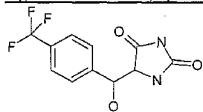
EXAMPLE 435-[(4-Cyano-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-isobutyl-imidazolidine-2,4-dioneAPCI-MS m/z: 288.1 [MH⁺].

15

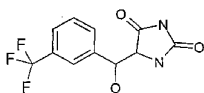
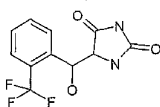
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

280

EXAMPLE 44**5-[(4-Trifluoromethyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**APCI-MS m/z: 275.1 [MH⁺].

5

EXAMPLE 45**5-[(3-Trifluoromethyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**10 APCI-MS m/z: 275.2 [MH⁺].**EXAMPLE 46****5-[(2-Trifluoromethyl-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**

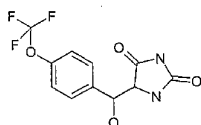
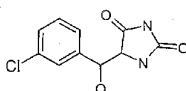
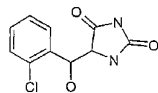
15

APCI-MS m/z: 275.1 [MH⁺].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

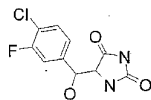
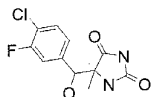
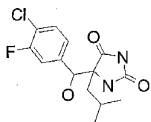
281

EXAMPLE 47**5-[(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**APCI-MS m/z: 291.3 [MH⁺].**EXAMPLE 48****5-[(3-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**APCI-MS m/z: 241.0 [MH⁺].**EXAMPLE 49****5-[(2-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**APCI-MS m/z: 241.0 [MH⁺].

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

282

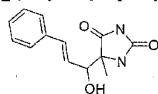
EXAMPLE 50**5-[(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**5 APCI-MS m/z: 259.0 [MH⁺]**EXAMPLE 51****5-[(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione**10 APCI-MS m/z: 272.9 [MH⁺]**EXAMPLE 52****5-[(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-isobutyl-imidazolidine-2,4-dione**APCI-MS m/z: 315.9 [MH⁺]

20

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

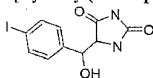
283

EXAMPLE 53**5-(1-Hydroxy-3-phenyl-allyl)-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione**

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (1H, s); 7.88 (1H, s); 7.38-7.22 (5H, m); 6.54 (1H, d, J = 16.1 Hz); 6.22 (1H, dd, J = 7.3, 7.6 Hz); 5.56 (1H, d, J = 4.5 Hz); 4.09 (1H, d, J = 3.6, 4.5 Hz); 1.27 (3H, s).

APCI-MS m/z: 247.1 [MH⁺].

10

EXAMPLE 54**5-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-imidazolidine-2,4-dione**

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (1H, s); 8.06 (1H, s); 7.66 (2H, d, J = 8.1 Hz); 7.10 (2H, d, J = 8.3 Hz); 5.91 (1H, d, J = 3.9 Hz); 4.87 (1H, t, J = 2.7 Hz); 4.34 (1H, d, J = 2.5 Hz).

APCI-MS m/z: 333.1 [MH⁺].

20

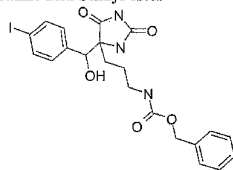
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

284

EXAMPLE 55

(3-{4-[Hydroxy-(4-iodo-phenyl)-methyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl}-propyl)-
carbamic acid benzyl ester

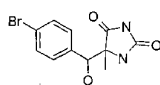


5 APCI-MS m/z: 524.1 [MH⁺].

EXAMPLE 56

5-[(4-Bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

10 Produced by aldol condensation of 4-bromo-benzaldehyde and 5-Methyl-imidazolidine-2,4-dione.



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.18 (1H, s); 8.08 (1H, s); 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz);
15 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz); 5.99 (1H, d, J=4.4 Hz); 4.59 (1H, d, 3.81 Hz); 1.39 (3H, s).

APCI-MS m/z: 298.9 [MH⁺]

5-[(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-hydroxy-methyl]-5-methyl-imidazolidine-2,4-dione

Cc1cc2c(c1)oc(=O)c2C(=O)N3C(=O)NC(=O)N3C

5

5-[(4-Bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-methylsulfanylmethyl-imidazolidine-2,4-dione

O=C1NC(=O)C(S1)C(=O)c2ccc(Br)cc2

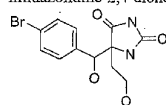
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

286

EXAMPLE 59*5-[(4-Bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-(2-hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione*

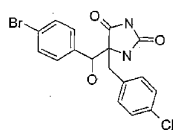
Produced by aldol condensation of 4-bromo-benzaldehyde and 5-(2-hydroxy-ethyl)-imidazolidine-2,4-dione.



5

APCI-MS m/z: 311.2 [MH⁺ -H₂O]**EXAMPLE 60***5-[(4-Bromo-phenyl)-hydroxy-methyl]-5-(4-chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione*

Produced by aldol condensation of 4-bromo-benzaldehyde and 5-(4-chloro-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione.



15

APCI-MS m/z: 411 [MH⁺]

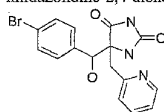
WO 02/074750

PCT/SE02/00475

287

EXAMPLE 61**5-[(4-Bromophenyl)hydroxy-methyl]-5-pyridine-2-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione**

Produced by aldol condensation of 4-bromo-benzaldehyde and 5-pyridine-4-ylmethyl-imidazolidine-2,4-dione.



5

APCI-MS m/z: 378.1 [MH⁺]

10

WO 02/074750

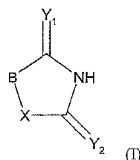
PCT/SE02/00475

288

CLAIMS:

What we claim is:

1. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes wherein the metalloproteinase inhibitor compound comprises a metal binding group and one or more other functional groups or side chains characterised in that the metal binding group has the formula (I)



- 10 wherein X is selected from NR1, O, S;

B is C or CH₃, and is the point of attachment of the one or more other functional groups or side chains;

Y1 and Y2 are independently selected from O, S;

R1 is selected from H, alkyl, haloalkyl.

15

2. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof as claimed in claim 1 which comprises a metal binding group of formula (I) wherein X is NR1; at least one of Y1 and Y2 is O; R1 is H, (C1-6)alkyl or halo(C1-6)alkyl.

20

3. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof as claimed in claim 1 wherein the metal binding group of formula (I) is a -5 substituted 1-H,3-H-imidazolidine-2,4-dione.

WO 02/074750

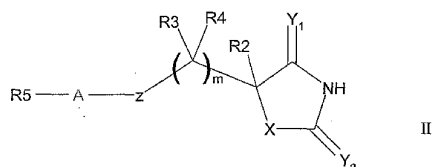
PCT/SE02/00475

289

4. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof as claimed in claim 1 for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more matrix metalloproteinase enzymes.
5. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof as claimed in claim 4 for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more enzymes selected from MMP12, MMP9, MMP13, MMP8, MMP3.
6. A metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof as claimed in claim 1 wherein the metalloproteinase inhibitor compound is either:

(a) a compound of formula II

15



wherein

X is selected from NR1, O, S;

Y1 and Y2 are independently selected from O, S;

Z is selected from O, S, SO, SO₂, SO₂N(R6), N(R7)SO₂, N(R7)SO₂N(R6);

m is 1 or 2;

A is selected from a direct bond, (C1-6)alkyl, (C1-6)haloalkyl, or (C1-6)heteroalkyl containing a hetero group selected from N, O, S, SO, SO₂ or containing two hetero groups selected from N, O, S, SO, SO₂ and separated by at least two carbon atoms;

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

290

R1 is selected from H, (C1-3)alkyl, haloalkyl;

Each **R2** and **R3** is independently selected from H, halogen (preferably fluorine), alkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, aryl-alkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl, cycloalkyl-alkyl, heterocycloalkyl-alkyl, alkyl-cycloalkyl, alkyl-heterocycloalkyl;

Each **R4** is independently selected from H, halogen (preferably fluorine), (C1-3)alkyl or haloalkyl;

R6 is selected from H, alkyl, heteroalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkyl-heteroaryl, heteroalkyl-aryl, heteroalkyl-heteroaryl, arylalkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl;

Each of the **R2**, **R3** and **R6** radicals may be independently optionally substituted with one or more (preferably one) groups selected from alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, thiol, alkylthiol, arylthiol, alkylsulfon, haloalkylsulfon, arylsulfon, aminosulfon, N-alkylaminosulfon, N,N-dialkylaminosulfon, arylaminosulfon, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, cyano, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, amidino, N-aminosulfon-amidino, guanidino, N-cyano-guanidino, thioguanidino, 2-nitro-ethene-1,1-diamin, carboxy, alkyl-carboxy, nitro, carbamate;

Optionally **R2** and **R3** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or **R2** and **R4** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or **R2** and **R6** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or **R3** and **R4** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or **R3** and **R6** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms, or **R4** and **R6** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms;

R5 is a monocyclic, bicyclic or tricyclic group comprising one, two or three ring structures each of up to 7 ring atoms independently selected from cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, with each ring structure being independently optionally

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

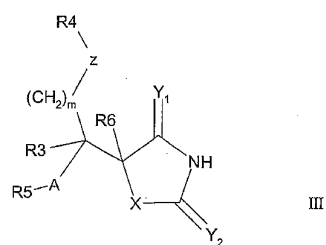
291

substituted by one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylaminosulfonyl, carboxylate, alkylcarboxylate, aminocarboxy, N-alkylamino-carboxy, N,N-dialkylamino-carboxy, wherein any alkyl radical within any substituent may itself be optionally substituted with one or more groups selected from halogen, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylsulfonamino, N-alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfonyl, N-alkylaminosulfonyl, carboxylate, alkylcarboxy, aminocarboxy, N-alkylaminocarboxy, N,N-dialkylaminocarboxy, carbamate;

when **R5** is a bicyclic or tricyclic group, each ring structure is joined to the next ring structure by a direct bond, by -O-, by (C1-6)alkyl, by (C1-6)haloalkyl, by (C1-6)heteroalkyl, by (C1-6)alkenyl, by (C1-6)alkynyl, by sulfone, by CO, by NCO, by CON, by NH, by S, by C(OH) or is fused to the next ring structure;

R7 is selected from (C1-6) alkyl, (C3-7)cycloalkyl, (C2-6)heteroalkyl, (C2-6)cycloheteroalkyl; or

(b) a compound of formula III



wherein

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

292

X is selected from NR1, O, S;

Y1 and Y2 are independently selected from O, S;

Z is selected from NR2, O, S;

m is 0 or 1;

5 A is selected from a direct bond, (C1-6)alkyl, (C1-6) alkenyl, (C1-6)haloalkyl, or (C1-6)heteroalkyl containing a hetero group selected from N, O, S, SO, SO2 or containing two hetero groups selected from N, O, S, SO, SO2 and separated by at least two carbon atoms;

R1 is selected from H, alkyl, haloalkyl;

R2 is selected from H, alkyl, haloalkyl;

10 R3 and R6 are independently selected from H, halogen (preferably F), alkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, aryl, alkyl-cycloalkyl, alkyl-heterocycloalkyl, heteroalkyl-cycloalkyl, heteroalkyl-heterocycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, cycloalkyl-heteroalkyl, heterocycloalkyl-alkyl, heterocycloalkyl-heteroalkyl, alkylaryl, heteroalkyl-aryl, heteroaryl, alkylheteroaryl, heteroalkyl-heteroaryl, arylalkyl, aryl-heteroalkyl, heteroaryl-alkyl, heteroaryl-heteroalkyl, bisaryl, aryl-heteroaryl, heteroaryl-aryl, bisheteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl comprising 3 to 7 ring atoms, wherein the alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl radicals may be optionally substituted by one or more groups independently selected from hydroxy, alkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, carboxy, carboxyalkyl, alkylcarboxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylamino, alkyl(N-alkyl)amino, alkyl(N,N-dialkyl)amino, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, alkylamido, alkyl(N-alkyl)amido, alkyl(N,N-dialkyl)amido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, thiol, sulfone, sulfonamino, alkylsulfonamino, arylsulfonamino, sulfonamido, haloalkyl sulfone, alkylthio, arylthio, alkylsulfone, arylsulfone, aminosulfone, N-alkylaminosulfone, N,N-dialkylaminosulfone, alkylaminosulfone, arylaminosulfone, cyano, alkylcyano, guanidino, N-cyano-guanidino, thioguanidino, amidino, N-aminosulfon-amidino, nitro, alkylnitro, 2-nitro-ethene-1,1-diamine;

25 R4 is selected from H, alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxyalkyl, haloalkoxy, aminoalkyl, amidoalkyl, thioalkyl;

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

293

R5 is a monocyclic, bicyclic or tricyclic group comprising one, two or three ring structures each of 3 to 7 ring atoms independently selected from cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, with each ring structure being independently optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, thio, thioalkyl, hydroxy, alkylcarbonyl, haloalkoxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, cyano, nitro, alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkyl sulfone, alkylsulfonamido, haloalkyl sulfone, alkylamido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, carbonyl, carboxy, wherein any alkyl radical within any substituent may itself be optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, hydroxy, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, alkylsulfonamino, alkylcarboxyamino, cyano, nitro, thiol, alkylthiol, alkylsulfono, alkylaminosulfono, alkylcarboxylate, amido, N-alkylamido, N,N-dialkylamido, alkylcarbamate, alkylcarbamide, alkoxy, haloalkoxy, carbonyl, carboxy;

when **R5** is a bicyclic or tricyclic group, each ring structure is joined to the next ring structure by a direct bond, by -O-, by -S-, by -NH-, by (C1-6)alkyl, by (C1-6)haloalkyl, by (C1-6)heteroalkyl, by (C1-6)alkenyl, by (C1-6)alkynyl, by sulfone, by carboxy(C1-6)alkyl, or is fused to the next ring structure;

Optionally **R2** and **R4** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms or **R3** and **R6** may join to form a ring comprising up to 7 ring atoms.

7. A method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof wherein the metalloproteinase inhibitor compound is as claimed in any of claims 1 to 6.

25

8. Use of a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is as claimed in any of claims 1 to 6.

30

WO 02/074750

PCT/SE02/00475

294

9. A pharmaceutical composition for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is as claimed in any of claims 1 to 6.

10. A method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition which comprises a metalloproteinase inhibitor compound or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and pharmaceutically acceptable carrier, wherein the metalloproteinase inhibitor compound is as claimed in any of claims 1 to 6.

15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00475
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7: C07D 233/78, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, A61K 31/4166, A61K 31/454, A61K 31/4439, A61P 35/00, A61P 11/00, A61P 19/00, A61P 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-INTERNAL, CHEM.ABS.DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Volume 65, 1966, ABSTRACT No. 13684 h, M. Lora-Tamayo et al: "Potential anti-cancer agents. I. Glutamine sulfonate analogs", Anales Real Soc. Espan. Fis. Quim. (Madrid), Ser.B. 62(2), 173-86 --	1-10
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession number 1968:506154, Document number 69:106154, Lora-Tamayo M. et al: "Potential anticancer agents. VI. Sulfonic analogs of aspartic acid", An.Quim. (1968), 64(6), 591-606 --	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 July 2002		Date of mailing of the international search report 15 -07- 2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer EVA JOHANSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00475
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession number 1974:463633, Document number 81:63633, Blaha, Ludvik et al: "5-Methyl-5-phenoxyethyl-hydantoins", & CS151744,B,19731119 --	1-10
X	US 3529019 A (JOHN T. SUH, MEQUOUN ET AL), 15 Sept 1970 (15.09.70) --	1-10
X	US 3849574 A (JOHN T. SUH, MEQUOUN ET AL), 19 November 1974 (19.11.74) --	1-10
A	EP 0640594 A1 (FUJIREBIO INC.), 1 March 1995 (01.03.95) --	1-10
A	WO 9906361 A2 (ABBOTT LABORATORIES), 11 February 1999 (11.02.99) --	1-10
A	WO 9924399 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 20 May 1999 (20.05.99) --	1-10
A	WO 0040577 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.), 13 July 2000 (13.07.00) --	1-10
A	WO 0105756 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA), 25 January 2001 (25.01.01) --	1-10
A	WO 0075106 A2 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION), 14 December 2000 (14.12.00) -- -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		I I application No. PCT/SE02/00475
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒	Claims Nos.: 7 and 10 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet*
2.	☒	Claims Nos.: 1-10 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see next sheet**
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		
	☐	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	☐	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00475

*

Claims 1-10 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

**

Present claims 1-10 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims, which appear to be supported, and disclosed, namely those parts related to the compounds according to the examples in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No. PCT/SE 02/00475	
Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US	3529019	A	15/09/70	NONE		
US	3849574	A	19/11/74	NONE		
EP	0640594	A1	01/03/95	JP 7126258 A	16/05/95	
WO	9906361	A2	11/02/99	AU 8513998 A	22/02/99	
				BG 103995 A	31/07/00	
				BR 9810760 A	27/11/01	
				CN 1261876 T	02/08/00	
				EP 1001930 A	24/05/00	
				HU 0002037 A	28/05/01	
				JP 2001523272 T	20/11/01	
				NO 996579 A	24/01/00	
				NZ 501166 A	21/12/01	
				PL 337854 A	11/09/00	
				SK 170599 A	16/05/00	
				TR 9903287 T	00/00/00	
				ZA 9806828 A	29/01/99	
WO	9924399	A1	20/05/99	AU 1046999 A	31/05/99	
				BR 9814147 A	03/10/00	
				CA 2308359 A	20/05/99	
				CN 1283183 T	07/02/01	
				EP 1030836 A	30/08/00	
				GB 9723906 D	00/00/00	
				JP 2001522832 T	20/11/01	
				NO 20002440 A	11/05/00	
				PL 340551 A	12/02/01	
				US 6187924 B	13/02/01	
				ZA 9810360 A	12/11/99	
				GB 9802618 D	00/00/00	
				GB 9813933 D	00/00/00	
WO	0040577	A1	13/07/00	AU 1817700 A	24/07/00	
				EP 1150975 A	07/11/01	
WO	0105756	A1	25/01/01	AU 6689900 A	05/02/01	
				EP 1200398 A	02/05/02	
				GB 9916562 D	00/00/00	
WO	0075106	A2	14/12/00	AU 3929600 A	28/12/00	
				US 6294694 B	25/09/01	
				US 2002032347 A	14/03/02	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/427	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/438	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/4439	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/454	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4545	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/496	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/506	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	1/02	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/02	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/06	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	19/10	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/28	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/16	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/04	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	35/04	
C 0 7 D	233/76	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	233/78	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	277/20	C 0 7 D	233/76	
C 0 7 D	277/34	C 0 7 D	233/78	
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	401/12	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	401/14	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/04	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	403/06	C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	403/12	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/10	C 0 7 D	405/10	
C 0 7 D	405/12	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	405/14	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	409/06	C 0 7 D	409/06	
C 0 7 D	409/12	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	409/14	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	413/06	C 0 7 D	413/06	

C O 7 D 417/10
C O 7 D 417/14
C O 7 D 471/10

C O 7 D 417/10
C O 7 D 417/14
C O 7 D 471/10 1 0 3
C O 7 D 277/34

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンデッシュ・エリクソン
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 マッティ・レピステ
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 ミハエル・ルンドクヴィスト
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 マグヌス・ムンク・アフ・ローゼンシェルト
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド
(72)発明者 パヴォル・ズラトイドスキー
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

Fターム(参考) 4C033 AD01 AD03 AD20

4C063	AA01	AA03	AA05	BB03	BB04	BB06	BB07	BB08	BB09	CC14
	CC25	CC31	CC34	CC41	CC62	CC67	CC75	CC78	CC92	DD03
	DD04	DD06	DD10	DD12	DD25	DD62	EE01			
4C065	AA16	BB06	CC01	DD03	EE02	HH10	JJ09	KK01	LL04	PP03
4C086	AA01	AA02	AA03	BC38	BC42	BC48	BC50	BC60	BC69	BC73
	BC82	BC85	CB05	GA02	GA07	GA08	GA09	GA10	MA01	MA04
	NA14	ZA02	ZA16	ZA34	ZA36	ZA40	ZA45	ZA59	ZA67	ZA68
	ZA89	ZA96	ZA97	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZC02	ZC31	ZC35