



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 233/78 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005103617/04, 26.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
27.08.2002 SE 0202539-3

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2006

(45) Опубликовано: 10.06.2008 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1191024 A1, 27.03.2002. WO 00/35886
A2, 22.06.2000. WO 01/34573 A1, 17.05.2001.
EP 0709375 A2, 01.05.1996. RU 2174119 C2,
10.05.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.03.2005(86) Заявка РСТ:
SE 03/01328 (26.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/020415 (11.03.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ХЕНРИКССОН Кристер (SE),
МУНК АФ РОЗЕНХОЛЬД Магнус (SE)

(73) Патентообладатель(и):

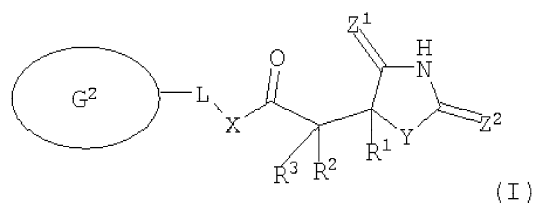
АстраЗенека АБ (SE)

(54) 2, 5-ДИОКСОИМИДАЗОЛИДИН-4-ИЛ-МЕТИЛКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В
ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Описываются 2,5-диоксиимидазолидин-4-ил-метилкарбонильные соединения формулы (I), где X представляет собой атом кислорода или группу NR⁴; Y представляет собой NH или N-метил; Z¹ и Z² представляют собой атом кислорода; R¹ представляет собой водород или C₁-C₆алкил; R² и R³ представляют собой водород; R⁴ представляет собой водород или C₁-C₆алкил; L представляет собой -CH₂C(O)- или -C(O)CH₂-, либо L представляет собой C₂-C₆алкил, возможно прерванный O, NH, S, SO, SO₂ и C(O), либо L представляет собой C₃-C₆циклоалкильную, либо L представляет собой C₃-C₄алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым

атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G², образуя кольцо; G² представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Описываются также способы их получения, фармацевтическая композиция, содержащая их, и их применение в терапии. Соединения по изобретению являются ингибиторами металлопротеиназы MMP12 и среди прочего являются полезными для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). 4 н. и 10 з.п. ф-лы, 1 табл.



RU 2 3 2 6 1 1 7 C 2

RU 2 3 2 6 1 1 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

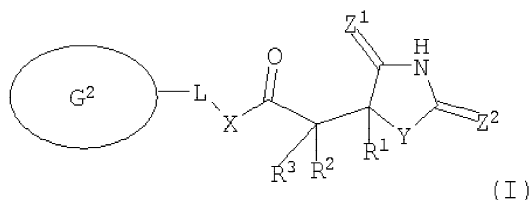
(51) Int. Cl.

C07D 233/78 (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*A61K 31/4166* (2006.01)*A61P 11/06* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005103617/04, 26.08.2003**(24) Effective date for property rights: **26.08.2003**(30) Priority:
27.08.2002 SE 0202539-3(43) Application published: **10.01.2006**(45) Date of publication: **10.06.2008 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **28.03.2005**(86) PCT application:
SE 03/01328 (26.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/020415 (11.03.2004)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**(72) Inventor(s):
**KhENRIKSSON Krister (SE),
MUNK AF ROZENKhOL'D Magnus (SE)**(73) Proprietor(s):
AstraZeneca AB (SE)**(54) 2,5-DIOXOIMIDAZOLIN-4-YL METHYLCARBONYL COMPOUNDS, METHOD OF OBTAINING THEM, PHARMACEUTICAL MIXTURES CONTAINING THEM AND THEIR USE IN MEDICINE PREPARATION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: description is given of the 2,5-dioxoimidazolin-4-yl-methylcarbonyl compound with formula



, where X represents a hydrogen atom or a NR^4 group; Y represents NH or N-methyl; Z^1 and Z^2 represent an oxygen atom; R^1 represents hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; R^2 and R^3 represent hydrogen; R^4 represent hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; L represents $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, or L

represents $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkyl, possibly interrupted O, NH, S, SO , SO_2 and $\text{C}(\text{O})$, or L represents $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, or L represents a $\text{C}_3\text{-C}_4$ alkylene chain. The ends of which are linked to the neighbouring ring atoms of carbon in 5-10-member G ring system, forming a ring; G represents a saturated or unsaturated 5-10-member ring system, which can contain at least one ring heteroatom, chosen from nitrogen, oxygen and sulphur. Description is also given, of the method of obtaining them, pharmaceutical mixtures containing them, and their use in therapy. The invented compounds are inhibitors of metalloproteinase MMP12.

EFFECT: compounds are important in treatment of obstructive respiratory tract diseases, such as asthma and chronic obstructive lung disease.

10 cl, 1 tbl, 131 ex

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии.

Металлопротеиназы представляют собой надсемейство протеиназ (ферментов), число которых в последние годы поразительно возросло. На основании структурного и функционального анализов эти ферменты классифицировали в семейства и подсемейства, как описано в N.M.Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Примеры металлопротеиназ включают в себя матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMP), такие как коллагеназы (MMP1, MMP8, MMP13), желатиназы (MMP2, MMP9), стромелизины (MMP3, MMP10, MMP11), матрилизин (MMP7), металлоэластаза (MMP12), энамелизин (enamelysin, MMP19), MT-MMP (металлопротеиназы матриксного типа, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); репролизин или адамализин, или MDC семейство, которое включает в себя секретазы и шедазы, такие как ФНО (фактор некроза опухоли) - конвертирующие ферменты (ADAM10 и TACE); семейство астацина, которое включает в себя такие ферменты, как проколлаген-конвертирующая протеиназа (PCP); и другие металлопротеиназы, такие как агреканаза, семейство эндотелин-конвертирующих ферментов и семейство ангиотензин-конвертирующих ферментов.

Полагают, что металлопротеиназы важны в развитии многих физиологических болезненных процессов, которое включает в себя ремоделирование тканей, такую как эмбриональное развитие, образование костей и ремоделирование матки во время менструации. Это основано на способности металлопротеиназ расщеплять широкий спектр матриксных субстратов, таких как коллаген, протеогликан и фибронектин. Также полагают, что металлопротеиназы важны для процессинга или секреции биологически важных клеточных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО); и для пост-трансляционного протеолитического процессинга, или шеддинга, биологически важных мембранных белков, таких как IgE-рецептор CD23 с низким сродством (для более полного перечня см. N.M.Hooper et al., (1997) Biochem J. 321: 265-279).

Металлопротеиназы связывают со многими заболеваниями или состояниями. Ингибирование активности одной или более чем одной металлопротеиназы может быть полезно при таких заболеваниях или состояниях, как, например: различные воспалительные и аллергические заболевания, такие как воспаление сустава (особенно ревматоидный артрит, остеоартрит и подагра), воспаление желудочно-кишечного тракта (особенно воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит и гастрит), воспаление кожи (особенно псориаз, экзема, дерматит); метастазирование или инвазия опухолей; заболевание, связанное с неконтролируемой деградацией внеклеточного матрикса, такое как остеоартрит; резорбтивное заболевание костей (такое как остеопороз и болезнь Педжета); заболевания, связанные с aberrантным ангиогенезом; ускоренное ремоделирование коллагена, связанное с диабетом, периодонтальным заболеванием (таким как гингивит), изъязвлением роговицы, изъязвлением кожи, послеоперационными состояниями (такими как анастомоз толстой кишки) и заживлением кожных ран; демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (такие как рассеянный склероз); болезнь Альцгеймера; ремоделирование внеклеточного матрикса, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как рестеноз и атеросклероз; астма; ринит; и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

MMP12, так же известная как макрофагальная эластаза или металлоэластаза, первоначально была клонирована из мыши Shapiro et al [1992, Journal of Biological Chemistry, 267:4664] и человека той же группой в 1995. MMP12 предпочтительно экспрессируется в активированных макрофагах и, как было показано, выделяется из альвеолярных макрофагов у курильщиков [Shapiro et al, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268:23824], а также в ксантомных клетках при атеросклеротических повреждениях [Matsumoto et al, 1998, Am J Pathol, 153:109]. Мышиная модель ХОБЛ основана на введении мышам сигаретного дыма в течение 6 месяцев, по две сигареты в день, шесть дней в неделю. У мышей дикого типа развивалась эмфизема легких после этой обработки. Когда по этой модели тестировали мышей с "нокаутированной" MMP12, у них не

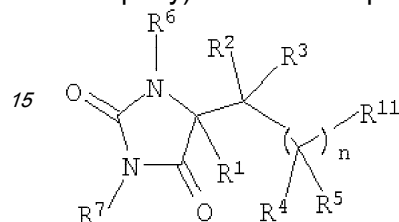
развивалась значительная эмфизема, что указывает на то, что MMP12 является ключевым ферментом в патогенезе ХОБЛ. Роль MMP, таких как MMP12, в ХОБЛ (эмфизема и бронхит), обсуждается у Anderson и Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1 (1): 29-38. Недавно

5 установлено, что курение повышает инфильтрацию макрофагов и экспрессию MMP12 макрофагального происхождения в бляшках Кангавари (Kangavari) сонной артерии человека [Matetzky S, Fishbein MC et al., Circulation 102: (18). 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

Известен ряд ингибиторов металлопротеиназ (смотри, например, обзоры ингибиторов MMP Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8 (3): 259-282, и

10 Whittaker M. et al., 1999, Chemical Reviews 99 (9): 2735-2776).

Опубликованная международная заявка на патент № WO 02/096426 (Bristol-Myers Squibb Company) описывает производные гидантоина формулы



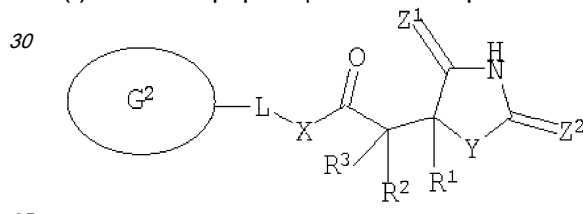
20 в которой заместители R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^{11} подробно определены.

Производные, говоря в общих словах, действуют в качестве ингибиторов металлопротеиназ, в частности TACE, MMP и/или агреканызы, хотя никакие данные, показывающие биологическую активность, в эту заявку не включены.

Авторы открыли новый класс соединений, которые являются мощными и селективными ингибиторами MMP12 и обладают требуемым профилем активности, в частности они

25 являются высокоселективными ингибиторами MMP12 по сравнению, например, с MMP14, MMP19 и TACE.

Поэтому в соответствии с настоящим изобретением предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват



где X представляет собой атом кислорода или группу NR^4 или CH_2 ;

Y представляет собой NH или N-метил;

каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой атом кислорода или серы при условии, что по меньшей мере один из Z^1 и Z^2 представляет собой атом кислорода;

40 либо R^1 представляет собой водород или группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкила и насыщенной или ненасыщенной 3-10-членной кольцевой системы, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем каждая группа возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано,

45 карбоксила, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбонил(окси), $-S(O)_mC_1$ - C_6 -алкила, где m представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_6 -алкилсульфониламино, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил(амино), бензилокси и насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного кольца, которое может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо в свою очередь возможно замещено по меньшей мере одним заместителем, выбранным из

50 галогена, гидроксила, оксо ($=O$), карбоксила, циано, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила и C_1 - C_6 -гидроксиалкила,

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, и

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, либо

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а R^3 является таким, как определено выше, либо

R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а R^1 является таким, как определено выше;

R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

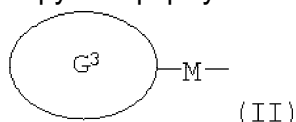
каждый из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкокси;

L представляет собой $-CH_2C(O)-$ или $-C(O)CH_2-$, либо

L представляет собой C_2 - C_6 алкильную или C_2 - C_6 алкинильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся по меньшей мере одной группировкой, выбранной из O, NH, S, SO, SO_2 и C(O), либо L представляет собой C_3 - C_6 циклоалкильную, метил C_3 - C_6 циклоалкильную или C_3 - C_6 циклоалкилметильную группу, причем каждая из перечисленных групп возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеноалкила, C_1 - C_4 алкокси и C_1 - C_4 галогеноалкокси, либо

L представляет собой C_3 - C_4 алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо;

G^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним циано, галогеном, гидроксидом или метокси), C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним атомом галогена), $-S(O)_n C_1$ - C_6 алкила, где n представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_6 алкилкарбонил(амино), C_1 - C_6 алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси, $-NR^9 R^{10}$ и группы формулы



каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкокси;

M представляет собой связь или $-O-$, $-S-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$;

G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним циано, галогеном, гидроксидом или метокси), C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним атомом галогена), $-S(O)_t C_1$ - C_6 алкила, где t представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_6 алкилкарбонил(амино), C_1 - C_6 алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси и $-NR^{11} R^{12}$; и

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C_1 - C_6 алкокси.

В контексте настоящего описания, если не указано иначе, алкильная, алкенильная или

алкинильная замещающая группа или алкильная группировка в замещающей группе может быть прямой или разветвленной. Галогеноалкильная или галогеноалкокси замещающая группа содержит по меньшей мере один атом галогена, например один, два, три или четыре атома галогена. Гидроксиалкильный заместитель может содержать одну или более

5 чем одну гидроксильную группу, но предпочтительно содержит одну или две гидроксильные группы. Когда R^1 и R^2 или R^2 и R^3 образуют кольцо, следует понимать, что такое кольцо может содержать только вплоть до одного кольцевого гетероатома. При определении R^1 следует отметить, что каждая насыщенная или ненасыщенная 3-10-членная кольцевая система и насыщенное или ненасыщенное 5-6-членное кольцо могут обладать

10 алициклическими или ароматическими свойствами. Такое же замечание относится и к насыщенной или ненасыщенной 5-10-членной кольцевой системе в определении G^2 . Ненасыщенная кольцевая система является частично или полностью ненасыщенной. Когда L представляет собой C_2 - C_6 алкильную или C_2 - C_6 алкинильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся более чем одной группировкой (например, двумя

15 группировками), выбранной из O, NH, S, SO, SO_2 и C(O), в некоторых случаях две группировки могут быть соседними друг с другом, в других же случаях группировки должны быть разделены одним или более чем одним атомом углерода. Например, в то время как для C(O) или SO_2 и NH приемлемо быть соседними друг с другом, такие комбинации, как NH-NH, NH-O, O-O, O-SO, O- SO_2 , SO-SO, SO_2 - SO_2 и так далее являются

20 нежелательными. Специалистам в данной области техники известно, какие группировки могут быть размещены рядом друг с другом.

В одном воплощении изобретения X представляет собой атом кислорода или NR^4 группу, где R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил

25 или н-гексил).

В другом воплощении изобретения X представляет собой NH или N-метил. В дополнительном воплощении X представляет собой NH.

В одном воплощении Z^1 и Z^2 оба представляют собой атом кислорода.

В одном воплощении изобретения R^1 представляет собой водород или группу, выбранную из C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкила (например метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила или н-гексила) и насыщенной или ненасыщенной 3-10-членной кольцевой системы, которая может

30 содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например один, два, три или четыре кольцевых гетероатома независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем каждая группа возможно замещена по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями независимо), выбранным из галогена (например, хлора, фтора, брома или иода), гидроксила, циано,

35 карбоксила, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила или н-гексила), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкилкарбонил(окси) (например, метилкарбонил(окси), этилкарбонил(окси), н-пропилкарбонил(окси),

40 изопропилкарбонил(окси), н-бутилкарбонил(окси), н-пентилкарбонил(окси) или н-гексилкарбонил(окси)), $-S(O)_mC_1-C_6$, предпочтительно C_1 - C_4 , алкил, где m представляет собой 0, 1 или 2 (например, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, метилсульфонила или этилсульфонила), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 ,

45 алкилсульфониламино (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино, н-пропилсульфониламино, изопропилсульфониламино, н-бутилсульфониламино, н-пентилсульфониламино или н-гексилсульфониламино), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 ,

50 алкоксикарбонил(амино) (например, метоксикарбонил(амино), этоксикарбонил(амино), н-пропоксикарбонил(амино) или н-бутоксикарбонил(амино)), бензилокси и насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного кольца, которое может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, один, два, три или четыре кольцевых гетероатома

независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо в свою очередь возможно замещено по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из галогена (например, хлора, фтора, брома или иода), гидроксила, оксо, карбоксила, циано, C₁-C₆, предпочтительно C₁-C₄, алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила или н-гексила), C₁-C₆, предпочтительно C₁-C₄, алкоксикарбонила (например, метоксикарбонила или этоксикарбонила) и C₁-C₆, предпочтительно C₁-C₄, гидроксиалкила (например, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH или -CH(OH)CH₃);

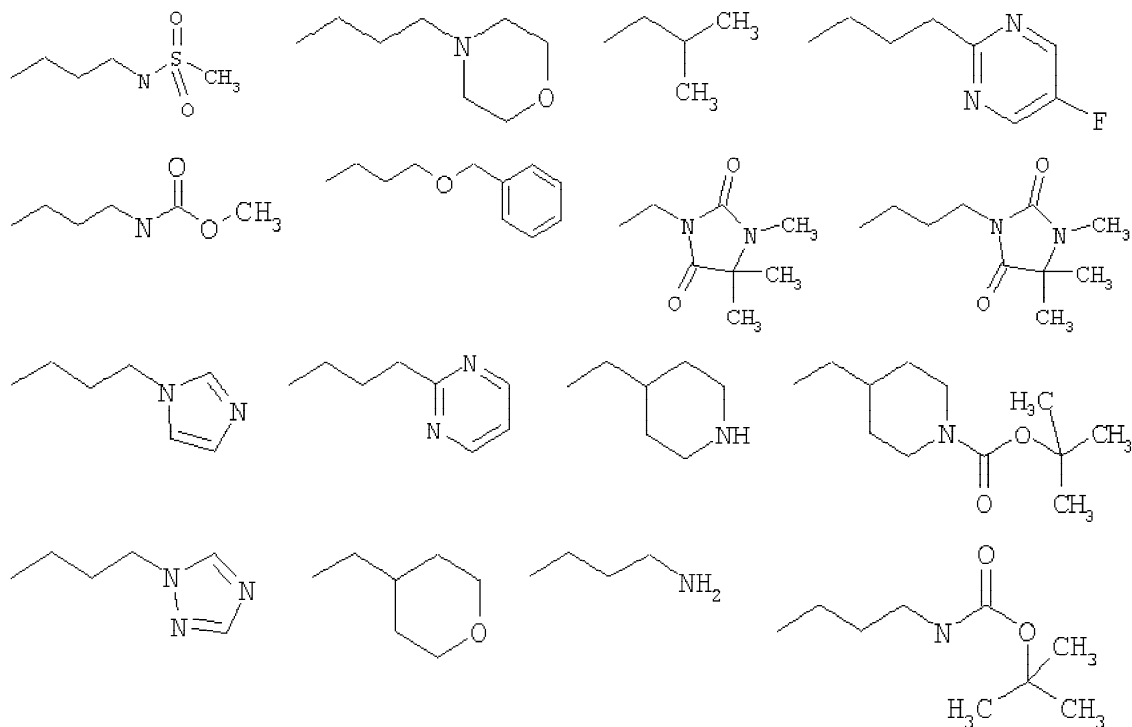
R² представляет собой водород или C₁-C₆, предпочтительно C₁-C₄, алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил); и

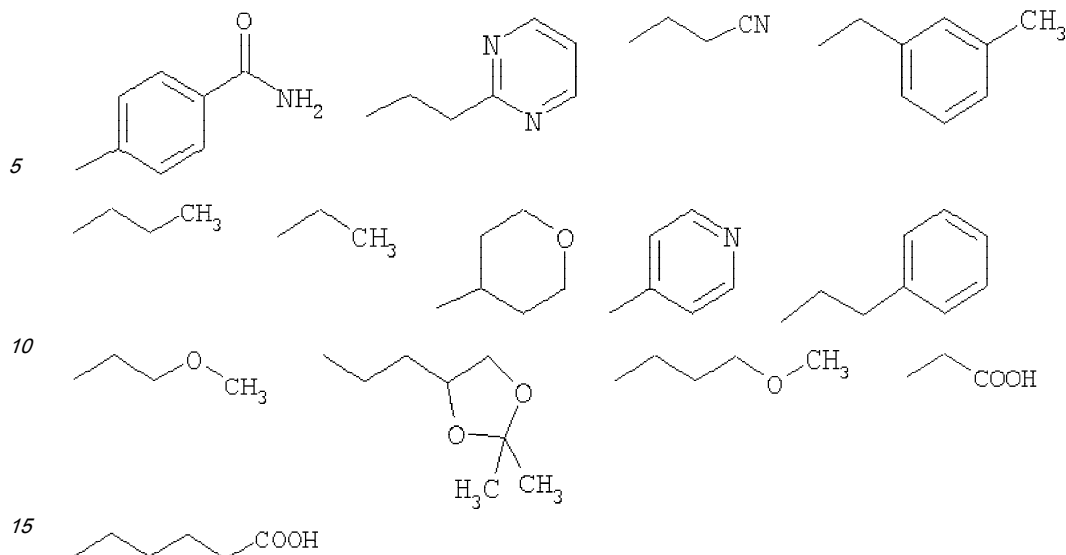
R³ представляет собой водород или C₁-C₆, предпочтительно C₁-C₄, алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил).

Примеры насыщенных или ненасыщенных 3-10-членных кольцевых систем, которые могут быть использованы и которые могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими), в которых два и более колец являются конденсированными, включают один или более чем один (в любом сочетании) циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, цикlopентенил, циклогексенил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, бензодиоксилил, хинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, тетрагидропиранил, пиразолил, пиразинил, тиазолидинил, инданил, тиенил, изоксазолил, пиридазинил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, тиазолил, индолил, имидазолил, пиримидинил, бензимидазолил, тиазолил, тетразолил и пиридинил. Предпочтительные кольцевые системы включают фенил, пиридинил и тетрагидропиранил.

Примеры насыщенных или ненасыщенных 5-6-членных кольцевых заместителей в R¹ включают цикlopентил, циклогексил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, пиразолил, пиразинил, пиридазинил, тиазолидинил, тиенил, изоксазолил, пиримидинил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, тиазолил, имидазолил, тиазолил, тетразолил и пиридинил. Предпочтительные кольца включают в себя морфолинил, пиримидинил, фенил, имидазолил, пиперидинил, тетрагидропиранил и тиазолил.

Конкретные значения для R¹ включают следующие:





В другом воплощении изобретения R^1 представляет собой водород или группу, выбранную из C_1 - C_4 алкила и насыщенной или ненасыщенной 5-10-членной кольцевой системы, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, один, два, три или четыре кольцевых гетероатома независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем каждая группа возможно замещена по меньшей мере одним заместителем (например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями независимо), выбранным из галогена, гидроксила, циано, карбоксила, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 алкилкарбонил(окси), $-S(O)_mC_1$ - C_4 алкила, где m представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_4 алкилсульфониламино, C_1 - C_4 алкоксикарбонил(амино), бензилокси и насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного кольца, которое может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, один, два, три или четыре кольцевых гетероатома независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо в свою очередь возможно замещено по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из галогена, гидроксила, оксо, карбоксила, циано, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкоксикарбонила и C_1 - C_4 гидроксиалкила;

R^2 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил; и

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил.

Еще в одном воплощении R^1 представляет собой водород или C_1 - C_4 алкил, в частности метил; R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой водород.

Альтернативно R^1 и R^2 могут вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образовывать насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы (например, цикlopентил, циклогексил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидротиофенил), а R^3 является таким, как определено ранее.

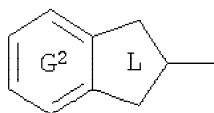
В качестве дополнительной альтернативы R^2 и R^3 могут вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образовывать насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы (например, цикlopентил, циклогексил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидротиофенил), а R^1 является таким, как определено ранее.

Каждый из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил), возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из гидроксила, галогена (например, хлора, фтора, брома или иода) и C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси).

В одном воплощении изобретения каждый из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород или C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкил. В другом воплощении каждый из R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо представляет собой водород.

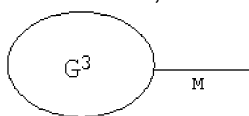
L представляет собой $-CH_2C(O)-$ или $-C(O)CH_2-$, либо

- 5 L представляет собой C_2-C_6 , предпочтительно C_2-C_4 , алкильную или C_2-C_6 , предпочтительно C_2-C_4 , алкинильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся по меньшей мере одной группировкой (например, одной или двумя группировками независимо), выбранной из O, NH, S, SO, SO_2 и C(O) (например, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-NH-$, $-NH-(CH_2)_3-O-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ или $-CH_2-O-(CH_2)_2-$), либо L представляет собой C_3-C_6 циклоалкильную (циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил), метил C_3-C_6 циклоалкильную (например метилциклопропил) или C_3-C_6 циклоалкилметильную (например, циклопропилметил) группу, причем каждая из перечисленных групп возможно
- 10 замещена по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из гидроксила, галогена (например, хлора, фтора, брома или иода), C_1-C_4 , предпочтительно C_1-C_2 , алкила (например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила или трет-бутила), C_1-C_4 , предпочтительно C_1-C_2 , галогеноалкила (например, трифторметила или пентафторэтила), C_1-C_4 , предпочтительно C_1-C_2 , алкокси (например, метокси или этокси) и C_1-C_4 , предпочтительно C_1-C_2 , галогеноалкокси (например трифторметокси) (такие как $-CH_2OCH(R)CH_2NH-$ или $-NHCH_2CH(R)OCH_2-$, где R представляет собой метил, гидроксил или метокси, $-CH(CH_3)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(OCN_3)-$ или $-CH(OCN_3)CH_2-$), либо
- 15 L представляет собой C_3-C_4 алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо (например, если G^2 представляет собой незамещенную фенильную группу, а L представляет собой C_3 алкиленовую цепь, G^2 и L вместе образуют 2,3-дигидроинден-2-ильную группу, имеющую структуру:
- 20
- 25



- 30 В одном воплощении изобретения, читая слева направо в формуле (I), L представляет собой $-C(O)CH_2-$, либо L представляет собой C_2-C_4 алкил, возможно прерванный или заканчивающийся атомом кислорода, циклопропил или циклопропилметил, каждый из которых возможно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, метила, трифторметила, метокси и трифторметокси, либо
- 35 L представляет собой C_3-C_4 алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо. В дополнительном воплощении изобретения L представляет собой (читая слева направо в формуле (I)) $-C(O)CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OCN_3)CH_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2$, циклопропил, циклопропилметил, либо
- 40 L представляет собой C_3 алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо. G^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, один, два, три или четыре кольцевых гетероатома независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями независимо), выбранным из галогена (например, хлора, фтора, брома или иода), гидроксила, циано, нитро, C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкила, такого как метил,
- 45
- 50

этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из циано, галогена, такого как хлор, фтор, бром или иод, гидроксила и метокси), C_2-C_6 , предпочтительно C_2-C_4 , алкенила (например, этенила, проп-1-енила, проп-2-енила, бут-1-енила, пент-1-енила, гекс-1-енила или 2-метил-пент-2-енила), C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкокси, такого как метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя, атомами галогена, такими как хлор, фтор, бром или иод), $-S(O)_n C_1-C_6$, предпочтительно C_1-C_4 , алкила, где n представляет собой 0, 1 или 2 (например, метилтио, этилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, метилсульфонила или этилсульфонила), C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкилкарбонил(амино) (например, метилкарбонил(амино), этилкарбонил(амино), н-пропилкарбонил(амино), изопропилкарбонил(амино), н-бутилкарбонил(амино), н-пентилкарбонил(амино) или н-гексилкарбонил(амино)), C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкилкарбонилокси (например, метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, н-пропилкарбонилокси, изопропилкарбонилокси, н-бутилкарбонилокси, н-пентилкарбонилокси или н-гексилкарбонилокси), фенила, бензилокси, $-NR^9 R^{10}$ и группы формулы

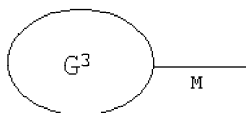


(II)

Примеры насыщенных или ненасыщенных 5-10-членных кольцевых систем, которые могут быть использованы в G^2 и которые могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими), в которых два и более колец являются конденсированными, включают один или более чем один (в любом сочетании) циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, бензодиоксилил, хиолинил, 2,3-дигидробензофуранил, тетрагидропиранил, пиразолил, пиразинил, тиазолидинил, инданил, тиенил, изоксазолил, пиридазинил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, тиазолил, индолил, имидазолил, пиримидинил, бензимидазолил, триазолил, тетразолил и пиридинил. Предпочтительные кольцевые системы включают фенил, индолил, тиенил и пиперидинил.

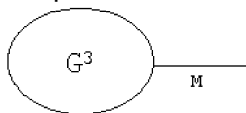
Каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил), возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из гидроксила, галогена (например, хлора, фтора, брома или иода) и C_1-C_6 , предпочтительно C_1-C_4 , алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси).

В одном воплощении изобретения G^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-9-членную кольцевую систему, которая может содержать один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, циано, нитро, C_1-C_4 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя, заместителями, независимо выбранными из циано, галогена, такого как хлор, фтор, бром или иод, гидроксила и метокси), C_2-C_4 алкенила, C_1-C_4 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя, атомами галогена, такими как хлор, фтор, бром или иод), $-S(O)_n C_1-C_4$ алкил, где n представляет собой 0, 1 или 2, C_1-C_4 алкилкарбонил(амино), C_1-C_4 алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси, $-NR^9 R^{10}$ и группы формулы



(II)

В другом воплощении G^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-9-членную кольцевую систему, которая может содержать один кольцевой гетероатом, выбранный из азота и серы (например, фенил, индолил, тиенил или пиперидинил), причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_4 алкила и группы формулы



(II)

В одном воплощении изобретения М представляет собой связь, -О- или - $C\equiv C$ -. В дополнительном воплощении М представляет собой связь.

G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом (например, один, два, три или четыре кольцевых гетероатома независимо), выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями независимо), выбранным из галогена (например, хлора, фтора, брома или иода), гидроксила, циано, нитро, C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкила, такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из циано, галогена, такого как хлор, фтор, бром или иод, гидроксила и метокси), C_2 - C_6 , предпочтительно C_2 - C_4 , алкенила (например, этенила, проп-1-енила, проп-2-енила, бут-1-енила, пент-1-енила, гекс-1-енила или 2-метилпент-2-енила), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкокси, такого как метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси (возможно замещенного одним или более чем одним, например, одним, двумя или тремя атомами галогена, такими как хлор, фтор, бром или иод), $-S(O)_tC_1-C_6$, предпочтительно C_1 - C_4 , алкил, где t представляет собой 0, 1 или 2 (например, метилтио, этилтио, метилсульфинил, этилсульфинил, метилсульфонил или этилсульфонил), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкилкарбонил(амино) (например, метилкарбонил(амино), этилкарбонил(амино), н-пропилкарбонил(амино), изопропилкарбонил(амино), н-бутилкарбонил(амино), н-пентилкарбонил(амино) или н-гексилкарбонил(амино)), C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкилкарбонилокси (например, метилкарбонилокси, этилкарбонилокси, н-пропилкарбонилокси, изопропилкарбонилокси, н-бутилкарбонилокси, н-пентилкарбонилокси или н-гексилкарбонилокси), фенила, бензилокси и $-NR^{11}R^{12}$.

Примеры ненасыщенных 5-10-членных кольцевых систем, которые могут быть использованы в G^3 и которые могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими), в которых два или более колец являются конденсированными, включают один или более чем один (в любом сочетании) циклопентенил, циклогексенил, фенил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, бензодиоксилил, хиолинил, 2,3-дигидробензофуранил, пиразолил, пиразинил, тиазолидинил, инданил, тиенил, изоксазолил, пиридазинил, тиадиазолил, пирролил, фуранил, тиазолил, индолил, имидазолил, пиримидинил, бензимидазолил, триазолил, тетразолил и пиридинил. Предпочтительные кольцевые системы включают фенил, тиенил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, пиридинил, пирролил, фуранил, бензодиоксилил, хиолинил и 2,3-дигидробензофуранил.

Каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил,

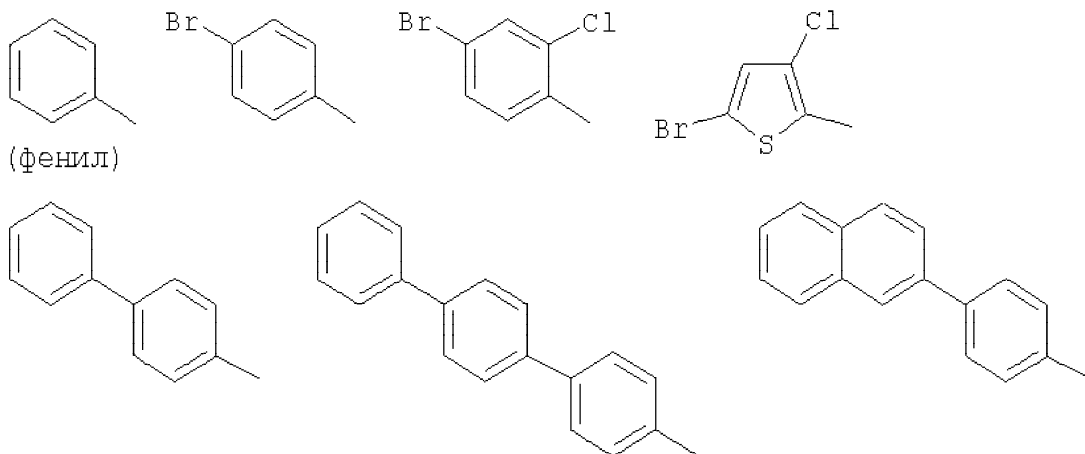
изобутил, трет-бутил, н-пентил или н-гексил), возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем (например, одним, двумя или тремя заместителями независимо), выбранным из гидроксила, галогена (например, хлора, фтора, брома или иода) и C_1 - C_6 , предпочтительно C_1 - C_4 , алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси или н-бутокси).

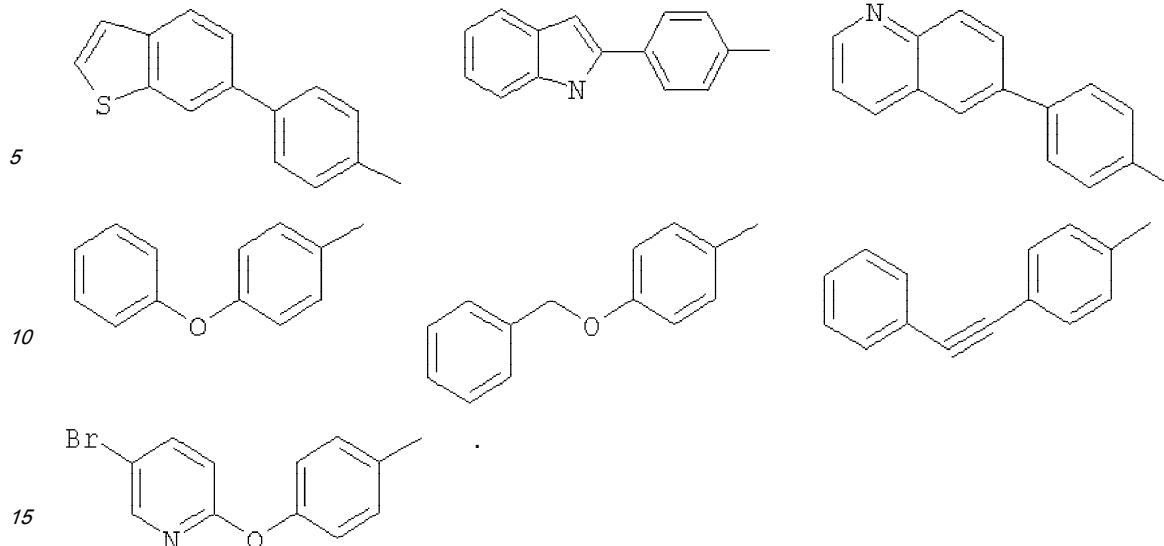
В одном воплощении G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (например, фенил, тиенил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, пиридинил, пирролил, фуранил, бензодиоксолил, хинолинил и 2,3-дигидробензофуранил), причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, циано, нитро, C_1 - C_4 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из циано, галогена, такого как хлор, фтор, бром или иод, гидроксила и метокси), C_2 - C_4 алкенила, C_1 - C_4 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя, атомами галогена, такими как хлор, фтор, бром или иод), $-S(O)_t C_1$ - C_4 алкил, где t представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_4 алкилкарбонил(амино), C_1 - C_4 алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси и $-NR^{11}R^{12}$.

В другом воплощении G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (например, фенил, тиенил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, пиридинил, пирролил, фуранил, бензодиоксолил, хинолинил и 2,3-дигидробензофуранил), причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, C_1 - C_4 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из циано и галогена), C_1 - C_4 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним, например одним, двумя или тремя атомами галогена), C_1 - C_4 алкилтио, C_1 - C_4 алкилкарбонил(амино), фенила и бензилокси.

В другом дополнительном воплощении G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (например, фенил, тиенил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, пиридинил, пирролил, фуранил, бензодиоксолил, хинолинил и 2,3-дигидробензофуранил), причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, циано, нитро, метила, цианометила, трифторметила, метокси, трифторметокси, метилтио, метилкарбонила (ацетила), метилкарбониламино (ацетиламино), фенила и бензилокси.

Конкретные значения G^2 включают в себя следующие:





В одном воплощении изобретения:

X представляет собой -NH-или -N(CH₃)-;

Y представляет собой NH;

Z¹ и Z² оба представляют собой атом кислорода;

R¹ представляет собой водород или метил;

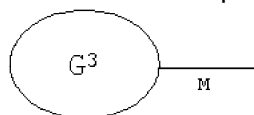
R² представляет собой водород;

R³ представляет собой водород;

L представляет собой -C(O)CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(OH)-CH(CH₃)-, -CH(OH)CH₂-, -CH(OCN₃)CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂, циклопропил, циклопропилметил, либо

L представляет собой C₃алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-9-членной кольцевой системе G², образуя кольцо;

G² представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-9-членную кольцевую систему, которая может содержать один кольцевой гетероатом, выбранный из азота и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₄алкила и группы формулы



(II)

M представляет собой связь, -O- или -C≡C-; и

G³ представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, циано, нитро, метила, цианометила, трифторметила, метокси, трифторметокси, метилтио, метилкарбонила, метилкарбониламино, фенила и бензилокси.

Примеры соединений по изобретению включают:

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-бифенил-4-ил)-этил]-ацетамид,
 N-[2-(4'-циано-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-фенил-циклопропил)-ацетамид,
 N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-(2-бифенил-4-ил-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

- N-[2-(2,4-дихлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(3'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(4'-бензилокси-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-3-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-2-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(4'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метилсульфанил-бифенил-4-ил)этил]-
 ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-нитро-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(3'-ацетиламино-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-нафтаден-2-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(3',5'-дихлор-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(4-бензофуран-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метокси-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(1,1';4',1'')терфенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(4'-ацетил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(4-бензо[b]тиофен-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(4'-цианометил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-пиридин-3-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-(1Н-пиррол-2-ил)фенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-3-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-2-ил-фенил)этил]-ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-тиофен-2-ил-этил)-ацетамид,
 N-[2-(4-трет-бутилфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(4-хлорфенил)-1-метилэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,
 N-[[1-(4-хлорфенил)циклопропил]метил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,
 N-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,
 N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,
 N-[2-(4-хлорфенил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,
 N-[2-(4'-циано-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-
 ил)ацетамид,
 N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-
 ил)ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)пропил]-ацетамид,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-метоксибифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-
 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-цианобифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-
 ил)-ацетамид,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-
 4-ил)-ацетамид,
 N-[(1S,2R)-2-[4'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]циклопропил]-2-(4-метил-2,5-
 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,
 N-[2-(4'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
 ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)этил]-ацетамид,
 N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
 ацетамид,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метил-N-(2-фенилэтил)-ацетамид,
 N-[1-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил)-ацетамид,
N-[2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-ацетамид,

5 N-[2-[3'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

N-[2-(3'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

10 N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-(3'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-(4'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамид,

15 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил]-
ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-

ацетамид,

N-[2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-

20 ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]-

ацетамид,

N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хиолин-3-илфенил)пропил]-ацетамид,

25 N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-
ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-

30 ацетамид,

N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-
ил)-ацетамид,

N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

35 N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

40 ацетамид,

N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-
ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-
ил]-ацетамид,

45 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-
ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-
ил]-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-
50 2-ил]-ацетамид,

N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-
диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид,

N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[2-(4'-фторбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

5 N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид,

N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид,

N-[2-(3'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

10 ацетамид,

N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил]-

ацетамид,

15 N-(2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил)-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-

20 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]

пропил]-ацетамид,

N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид,

25 2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хиолин-3-илфенил)пропил]-ацетамид,

N-[5-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

30 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-

4-ил)-ацетамид,

N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

35 N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

40 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамид,

45 N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1H-

инден-2-ил]-ацетамид,

N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

50 диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{5-[3-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил}-ацетамид,

N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

5 N-[5-(4-циано-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметил)фенокси]фенил}этил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метоксифенокси)фенил]этил}-ацетамид,

10 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметокси)фенокси]фенил}этил)-ацетамид,

N-{2-[4-(4-хлорфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-{2-[4-(4-ацетилфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]этил}-ацетамид,

15 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[(6-метоксипиридин-3-ил)окси]фенил}этил)-ацетамид,

N-{2-[4-(4-цианофенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метилфенокси)фенил]этил}-ацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-фторфенокси)фенил]этил}-ацетамид,

20 N-(2-бифенил-4-ил-2-гидроксиэтил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-метоксиэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метилацетамид,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фенилэтинил-пиперидин-1-ил)этил]-ацетамид,

N-{2-[(4-бромбензил)окси]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид,

25 2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-оксоэтил-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетат и их

фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Следует принимать во внимание, что конкретные заместители и количество заместителей в соединениях по изобретению выбраны так, чтобы избежать стерически нежелательных сочетаний.

30 Каждое соединение, приведенное в качестве примера, представляет собой отдельный и независимый аспект изобретения.

Следует принимать во внимание, что соединения согласно изобретению могут содержать один или более чем один асимметрически замещенный атом углерода.

35 Присутствие одного или более чем одного такого асимметрического центра (хирального центра) в соединениях согласно изобретению может приводить к стереоизомерам, и следует понимать, что в каждом случае изобретение распространяется на все подобные стереоизомеры, включая энантиомеры и диастереомеры, и смеси, включая их рацемические смеси. Рацематы могут быть выделены в отдельных оптически активных формах при использовании известных методик (cf. Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p.104-107), включая, например, образование диастереомерных производных, имеющих подходящие оптически активные вспомогательные типы, с последующим выделением и затем расщеплением вспомогательных типов.

40 Когда в соединениях по изобретению существуют оптически активные центры, авторы раскрывают все индивидуальные оптически активные формы и их сочетания, а также их соответствующие рацематы как отдельные специфические воплощения изобретения.

Когда в соединениях по изобретению существуют таутомеры, авторы раскрывают все отдельные таутомерные формы и их сочетания как отдельные специфические воплощения изобретения.

50 Соединения по изобретению могут быть предложены в качестве фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Они включают в себя соли присоединения кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, цитрат, тозилат и малеат, и соли, образованные фосфорной и серной кислотой. В другом аспекте подходящими солями являются соли оснований, такие как соль щелочного металла, например натрия или калия, соль щелочно-

земельного металла, например кальция или магния, или соль органического амина, например триэтиламина. Примеры сольватов включают гидраты.

Соединения формулы (I) обладают активностью в качестве фармацевтических средств. Как вкратце изложено ранее, соединения по изобретению являются ингибиторами

5 металлопротеиназ, в частности они являются ингибиторами MMP12, и могут быть использованы в лечении заболеваний или состояний, опосредованных MMP12, таких как астма, ринит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), артрит (такой как ревматоидный артрит и остеоартрит), атеросклероз и рестеноз, рак, инвазия и метастазирование, заболевания, включающие деструкцию тканей, расшатывание протезов

10 тазобедренных суставов, периодонтальное заболевание, фиброзное заболевание, инфаркт и болезнь сердца, фиброз печени и почек, эндометриоз, заболевания, связанные с ослаблением внеклеточного матрикса, сердечная недостаточность, аневризмы аорты, заболевания, связанные с ЦНС, такие как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз (РС), и гематологические расстройства.

15 Соединения по изобретению проявляют благоприятный профиль селективности. Хотя авторы не имеют намерения быть связанными теоретическими рассуждениями, полагают, что соединения по изобретению проявляют селективное ингибирование для любого из вышеперечисленных показаний относительно любой ингибиторной активности в отношении MMP1, в качестве неограничивающего примера они могут проявлять

20 селективность в 100-1000 раз большую, чем любая ингибиторная активность в отношении MMP1.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, определенные здесь ранее, для применения в терапии.

25 В другом аспекте согласно изобретению предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, определенных здесь ранее, в изготовлении лекарства для применения в терапии.

В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает "профилактику", если нет особых указаний на обратное. Термин "терапевтический" и "терапевтически"

30 следует истолковывать соответственно.

Согласно изобретению дополнительно предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного MMP12, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, определенных здесь ранее.

35 Согласно изобретению также предложен способ лечения обструктивного заболевания дыхательных путей (например, астмы или ХОБЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, определенных здесь ранее.

Для вышеупомянутого терапевтического применения вводимая дозировка будет конечно

40 изменяться в зависимости от используемого соединения, способа введения, требуемого лечения и указанного расстройства. Суточная доза соединения формулы (I)/соли/сольвата (активного ингредиента) может находиться в пределах от 0,001 мг/кг до 75 мг/кг, в частности от 0,5 мг/кг до 30 мг/кг. Эту суточную дозу можно принимать отдельными дозами при необходимости. Типично стандартные лекарственные формы будут содержать

45 примерно от 1 мг до 500 мг соединения по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут быть использованы самостоятельно, но, как правило, будут вводиться в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль/сольват (активный ингредиент) формулы (I) находится совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом,

50 разбавителем или носителем. В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно включать от 0,05 до 99% масс. (процент по массе), более предпочтительно от 0,10 до 70% масс. активного ингредиента, и от 1 до 99,95% масс., более предпочтительно от 30 до 99,90% масс. фармацевтически приемлемого

адъюванта, разбавителя или носителя, причем все проценты по массе рассчитаны от общего состава.

Таким образом, согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его

5 фармацевтически приемлемые соль или сольват, определенные здесь ранее, совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Согласно изобретению дополнительно предложен способ приготовления фармацевтической композиции по изобретению, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, определенных

10 здесь ранее, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить стандартным способом при заболевании или состоянии, которое требуется лечить, например, посредством перорального, местного, парентерального, трансбуккального, назального, вагинального или ректального введения или посредством ингаляции. Для этих

15 целей соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата посредством способов, известных в данной области техники, в форме, например, таблеток, капсул, водных или масляных растворов, суспензий, эмульсий, кремов, мазей, гелей, назальных спреев, суппозиториях, тонкоизмельченных порошков или аэрозолей для ингаляции, и для парентерального применения (включая внутривенное, внутримышечное

20 или инфузию) стерильных водных или масляных растворов, или суспензий или стерильных эмульсий.

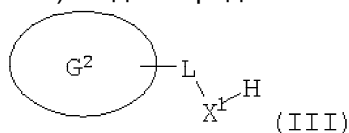
Кроме соединений по настоящему изобретению фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может содержать один или более чем один

25 фармакологический агент, полезный при лечении одного или более чем одного упомянутого здесь выше заболевания или состояния, такой как препарат "Symbicort" (товарный знак).

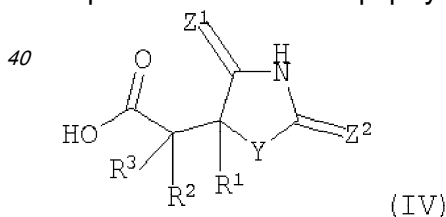
Получение соединений по изобретению

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, определенных выше, при котором

30 а) когда X представляет собой атом кислорода или NR^4 группу, соединение формулы



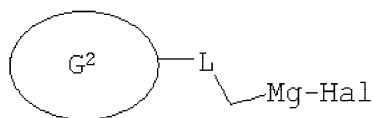
где X^1 представляет собой атом кислорода или NR^4 группу, а L, G^2 и R^4 являются такими, как определено в формуле (I), подвергают взаимодействию с активированной карбоновой кислотой формулы



45 где Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I); или

б) когда X представляет собой CH_2 , активированную карбоновую кислоту формулы (IV), как определено ранее в (а), подвергают взаимодействию с метоксиметиламином или его солью (например, гидрохлоридом) с последующим взаимодействием с реактивом Гриньяра

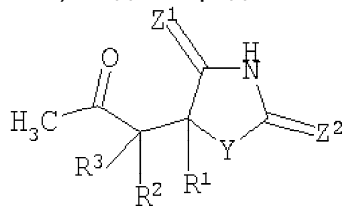
50



(V)

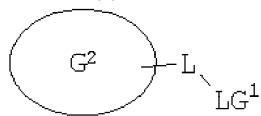
где Hal представляет собой атом галогена, такого как хлор или бром, а L и G^2 являются такими, как определено в формуле (I); или

в) когда X представляет собой CH_2 , соединение формулы



(VI)

где Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I), подвергают взаимодействию с соединением формулы



(VII)

где LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как галоген или сульфат (например, метилсульфонат или толуолсульфонат), а L и G^2 являются такими, как определено в формуле (I), в присутствии сильного основания (например гидроксида натрия или диизопропиламида лития);

и возможно после (а), (б) или (в) образуют фармацевтически приемлемые соль или сольват.

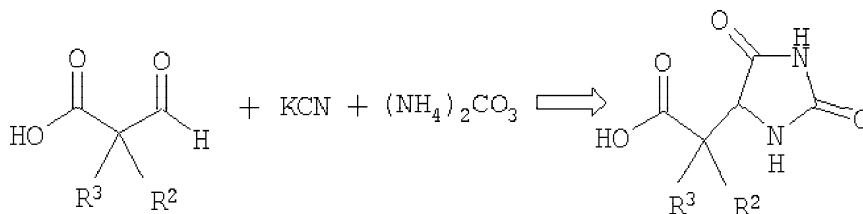
В способе (а) взаимодействие между соединениями формул (III) и (IV) представляет собой простое амидное или эфирное сочетание, хорошо известное специалистам в данной области техники. Карбоновая кислота формулы (IV) должна быть каким-либо образом активирована, например, в виде галогенангидрида кислоты, ангидрида, ацилмочевины или ацильного производного N-гидрокси-сукцинимид. Для полного описания получения амидов и эфиров смотри, например, Carey F.A. and Sundberg J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, pp.144-152, 1990.

Специалистам в данной области техники следует принимать во внимание, что в способах по настоящему изобретению некоторые функциональные группы, такие как гидроксильные или аминогруппы, в исходных реагентах или промежуточных соединениях могут нуждаться в защите посредством защитных групп. Таким образом, получение соединений по изобретению может включать на различных стадиях добавление или удаление одной или более чем одной защитной группы.

Защита и снятие защиты с функциональных групп описаны в "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F.McOmie, Plenum Press (1973) и "Protective groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Соединения формул (III), (IV), (V), (VI) и (VII) либо имеются в продаже, известны в литературе, либо могут быть получены при использовании известных методик.

Например, соединения формулы (IV), в которой R^1 представляет собой атом водорода, Y представляет собой NH, а Z^1 и Z^2 оба представляют собой кислород, могут быть получены согласно схеме реакции, приведенной ниже:



промежуточное
соединение 1

Альтернативно соединения формулы (IV), в которой R^1 представляет собой атом водорода, Y представляет собой NH, Z^1 представляет собой серу, а Z^2 представляет собой кислород, могут быть получены посредством взаимодействия вышеуказанного промежуточного соединения 1 с тиокарбаминовой кислотой ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{OH}$) и цианидом натрия в присутствии смеси растворителей этанол и вода, например, как описано в J. Chem. Soc., 1959, page 396.

Для получения соединений формулы (IV) доступны и другие способы. Например, широкий ряд α -аминокислот является полезным в качестве синтонов для диоксоимидазолидинов и оксотиоксоимидазолидинов. Хорошо известно, что соли циановой кислоты, мочевины или тиоциановая кислота вместе с солью аммония взаимодействуют с α -аминокислотами, образуя эти гетероциклы (Anteunis M.J.O.; Spiessens L.; Witte M. De; Callens R.; Reyniers, Bull. Soc. Chim. Belg., EN, 96, 6, 1987, 459-466; Dakin; Am. Chem. J., 44, 1910, 49; Haurowitz et al., J. Biol. Chem., 224, 1957).

Несколько подходящих диоксоимидазолидиновых и оксотиоксоимидазолидиновых кислот имеются в продаже или описаны в литературе, как указано ниже (если не указано иного, номера в скобках являются регистрационными номерами CAS):

(2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)-уксусная кислота (5427-26-9, 26184-52-1, 26184-53-2, 67337-71-7);

(3-метил-2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)уксусная кислота (26972-46-3);

(5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-4-ил)уксусная кислота (41679-36-1, 61160-00-7);

(2,5-диоксо-4-фенил-имидазолидин-4-ил)уксусная кислота (62985-01-7);

(4-метил-2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)уксусная кислота (регистрационный номер beilstein 145446);

4-имидазолидинуксусная кислота, 4-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-, (4R)-(9CI) (391870-39-6);

4-имидазолидинуксусная кислота, 4-(4-хлорфенил)-2,5-диоксо- (9CI) (250352-11-5);

4-имидазолидинуксусная кислота, (α -метил-2,5-диоксо-(9CI) (184681-52-5);

1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-6-карбоновая кислота, 2,4-диоксо-, цис-(9CI) (147676-21-9);

1,3-дiazаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота, 2,4-диоксо- (7CI, 8CI) (947-10-4);

1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-6-карбоновая кислота, 2-оксо-4-тиоксо- (9CI) (197315-95-0);

4-имидазолидинуксусная кислота, 5-оксо-2-тиоксо-(9CI) (41679-36-1);

4,4-имидазолидинуксусная кислота, 2,5-диоксо-(8CI, 9CI) (5624-17-9) и

4-имидазолидинуксусная кислота, 4-гидрокси-2,5-диоксо-(9CI) (78703-76-1).

Теперь настоящее изобретение будет дополнительно объяснено при помощи следующих иллюстративных примеров.

Общие методы

Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Varian unity Inova 400 МГц или Varian Mercury-VX 300 МГц. Центральные пики хлороформ-d (δ_{H} 7.27 млн $^{-1}$), диметилсульфоксид-d₆ (δ_{H} 2.50 млн $^{-1}$) или метанол-d₄ (δ_{H} 3.31 млн $^{-1}$) использовали в качестве внутренних стандартов. Масс-спектры низкого разрешения регистрировали на системе Agilent 100 LC-MS, оборудованной APCI ионизационными камерами. Колонную хроматографию проводили, используя силикагель (0,063-0,2 мм) (Merck). Если не указано иного, исходные материалы имелись в продаже. Все растворители и коммерческие реагенты были лабораторного качества и использовались в состоянии поставки.

Аббревиатуры:

NMP: 1-метил-2-пирролидинон

TFA: трифторуксусная кислота

HOBT: 1-гидроксibenзотриазол

5 PdCb (dppf): комплекс бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)хлорид дихлорметан

THF: тетрагидрофуран

BOC: трет-бутоксикарбонил

EtOH: этанол

EtOAc: этилацетат

10 ТСХ: тонкослойная хроматография

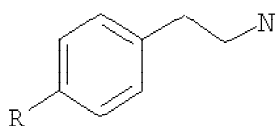
DMSO: диметилсульфоксид

PEG: полиэтиленгликоль

Примеры

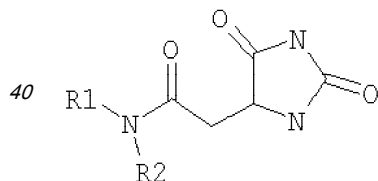
A. Общий метод получения 2-(2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)-ацетамидов

15 I. Получение некоммерческих аминов



20 2-(4-Бромфенил)-этиламин (2 ммоль; 400 мг) растворяли в 4 мл THF (безводный, осушенный при помощи молекулярных сит) и медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 эквивалента; 2,4 ммоль; 520 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед тем, как ее разбавляли 100 мл этилацетата и промывали 100 мл насыщенного NaHCO_3 /водн. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. BOC-защищенный амин растворяли в смеси 25 10 мл толуола, 2,5 мл этанола и 2,5 мл 2M Na_2CO_3 /водн. Добавляли PdCl_2 (dppf) (0,03 эквивалента; 50 мг) вместе с соответствующей бороновой кислотой (1,05 эквивалента; 2,1 ммоль). Раствор дегазировали при помощи азота, и сосуд герметично закрывали, а затем перемешивали раствор в течение ночи при 80°C . Реакционную смесь разбавляли 50 30 мл толуола и 50 мл воды. После перемешивания органический слой переносили непосредственно на колонку с диоксидом кремния и очищали посредством хроматографии (толуол-этилацетат). Для удаления защитной группы соединение перемешивали в смеси 5 мл конц. HCl в 10 мл THF в течение 30 минут. Раствор нейтрализовали 1M NaOH /водн. и экстрагировали дихлорметаном (2х). Объединенные органические слои сушили над 35 Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Амины использовали в синтезе амидов без какой-либо дополнительной очистки.

II. Сочетание аминов с 5-гидантоинуксусной кислотой: амидный синтез



40 600 мкл 0,15 M раствора 5-гидантоинуксусной кислоты в NMP перемешивали с 98 мг полистирольного полимера, сшитого с карбодиимидом (загрузка 1,28 ммоль/г). К смеси 45 добавляли 340 мкл 0,3 M раствора HOBT в NMP и встряхивали в течение 10 минут перед добавлением 200 мкл 0,3 M раствора соответствующего амина в NMP. Реакционную смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде. Полимер удаляли посредством фильтрации, и раствор упаривали досуха. Продукт очищали 50 на колонке C_{18} полупрепаративной ВЭЖХ ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$, 1% TFA буфер, градиент от 10% до 95% CH_3CN , 10 минут).

Следующие 2-(2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)-ацетамиды получали в соответствии с общим методом A, изложенном выше.

Пример 1

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-бифенил-4-ил)-этил]-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.56 (1H, s); 8.07 (1H, t); 7.71-7.65 (2H, m); 7.59-7.55 (2H, m); 7.32-7.24 (4H, m); 4.23-4.19 (1H, m); 3.35-3.26 (2H, m); 2.75 (2H, t); 2.56-2.37 (2H, m)

5 АРСІ-MS (масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении)
m/z: 356,4 [МН⁺]

Пример 2

N-[2-(4'-Циано-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.56 (1H, s); 8.07 (1H, t); 7.92-7.84 (4H, m); 7.79 (1H, s); 7.69 (2H, d); 7.35 (2H, d); 4.21 (1H, t); 3.37-3.27 (2H, m); 2.78 (2H, t); 2.57-2.36 (2H, m)

АРСІ-MS m/z: 363,4 [МН⁺]

Пример 3

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-фенил-циклопропил)-ацетамид

15 АРСІ-MS m/z: 274,3 [МН⁺]

Пример 4

N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 296,3 [МН⁺]

Пример 5

20 N-(2-Бифенил-4-ил-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 338,4 [МН⁺]

Пример 6

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)этил]-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 315,3 [МН⁺]

25 Пример 7

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 354,4 [МН⁺]

Пример 8

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]-ацетамид

30 АРСІ-MS m/z: 280,3 [МН⁺]

Пример 9

N-[2-(4-Бромфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 340,3; 342,3 [МН⁺]

Пример 10

35 N-[2-(2,4-Дихлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 330,3; 332,3 [МН⁺]

Пример 11

N-[2-(3'-Хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

40 АРСІ-MS m/z: 372,4 [МН⁺]

Пример 12

N-[2-(4'-Бензилокси-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 444,5 [МН⁺]

Пример 13

45 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-3-ил-фенил)этил]-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 344,3 [МН⁺]

Пример 14

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-2-ил-фенил)этил]-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 344,3 [МН⁺]

50 Пример 15

N-[2-(4'-Хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

АРСІ-MS m/z: 372,3 [МН⁺]

Пример 16

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метилсульфанил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 384,4 [MН⁺]

Пример 17

5 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-нитро-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 383,4 [MН⁺]

Пример 18

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид

10 APCI-MS m/z: 352,4 [MН⁺]

Пример 19

N-[2-(3'-Ацетиламино-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 395,4 [MН⁺]

Пример 20

15 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-нафталин-2-ил-фенил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 388,4 [MН⁺]

Пример 21

N-[2-(3',5'-Дихлор-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 406,3; 408,4 [MН⁺]

20 Пример 22

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 352,4 [MН⁺]

Пример 23

N-[2-(4-Бензофуран-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

25 APCI-MS m/z: 378,4 [MН⁺]

Пример 24

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метокси-бифенил-4-ил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 368,3 [MН⁺]

Пример 25

30 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[1,1';4',1'']терфенил-4-ил)этил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 414,4 [MН⁺]

Пример 26

N-[2-(4'-Ацетил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

35 APCI-MS m/z: 380,4 [MН⁺]

Пример 27

N-[2-(4-Бензо[b]тиофен-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 394,4 [MН⁺]

Пример 28

40 N-[2-(4'-Цианометил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 377,4 [MН⁺]

Пример 29

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-пиридин-3-ил-фенил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 339,4 [MН⁺]

45 Пример 30

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[4-(1H-пиррол-2-ил)фенил]этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 327,4 [MН⁺]

Пример 31

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-3-ил-фенил)этил]-ацетамид

50 APCI-MS m/z: 328,4 [MН⁺]

Пример 32

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-2-ил-фенил)этил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 328,4 [MН⁺]

Пример 33

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-тиофен-2-ил-этил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 268,3 [MH⁺]

Пример 34

5 N-[2-(4-трет-Бутилфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 318,4 [MH⁺]

Пример 35

N-[2-(4-Хлорфенил)-1-метилэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

10 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (1H, d); 7.88 (1H, dd); 7.76 (1H, d); 7.33-7.31 (2H, m); 7.21-7.19 (2H, m); 4.19-4.16 (1H, m); 3.94-3.88 (1H, m); 2.77-2.32 (4H, m); 0.99 (3H, dd)

APCI-MS m/z: 310,3 [MH⁺]

Пример 36

N-([1-(4-Хлорфенил)циклопропил]метил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.53 (1H, d); 7.95 (1H, t); 7.73 (1H, s); 7.33-7.25 (4H, m); 4.15-4.11 (1H, m); 3.39-3.22 (2H, m); 2.54-2.37 (2H, m); 0.90-0.88 (2H, m); 0.76-0.73 (2H, m)

APCI-MS m/z: 322,3 [MH⁺]

Пример 37

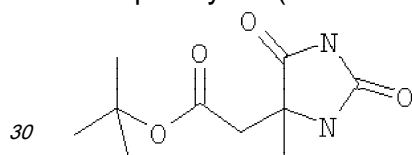
20 N-2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.54 (1H, d); 8.24 (1H, d); 7.82 (1H, s); 7.22-7.20 (2H, m); 7.16-7.13 (2H, m); 4.47-4.42 (1H, m); 4.22-4.19 (1H, m); 3.19-3.12 (2H, m); 2.80-2.72 (2H, m); 2.54-2.36 (2H, m)

APCI-MS m/z: 274,2 [MH⁺]

25 Б. Общий метод получения (4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамидов

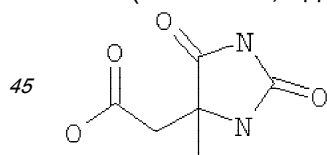
I. трет-Бутил-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетат



трет-Бутилацетат (200 мг; 1,3 ммоль), KCN (165 мг; 2,5 ммоль) и (NH₄)₂CO₃ (605 мг; 6,3 ммоль) суспендировали в EtOH (2 мл) и H₂O (2 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 85-90°C и получали раствор, нагревание продолжали в течение ночи. Полученному слабо-желтому раствору давали остыть до комнатной температуры, и образовывался осадок. Смесь нейтрализовали 5%-ным NaHSO₄ (водн.) и разбавляли H₂O (30 мл). Суспензию экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного твердого вещества. Получали 210 мг (выход 73%).

40 ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10.58 (1H, s); 7.91 (1H, s); 2.76+2.39 (1H каждый, ABq); 1.35 (9H, s); 1.23 (3H, s) млн⁻¹.

II. (4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-уксусная кислота



Снятие защиты давало соединение, указанное в заголовке.

50 Следующие (4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамиды получали путем сочетания соответствующего амина с (4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-уксусной кислотой посредством вышеуказанного общего метода А.

Пример 38

N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.42 (1H, s); 7.94 (1H, t); 7.35 (1H, s); 7.35-7.31 (2H, m); 7.24-7.21 (2H, m); 3.21 (2H, q); 2.67 (2H, dd); 2.53-2.36 (2H, m); 1.21 (3H, s)

APCI-MS m/z: 310,3 [MH $^+$]

Пример 39

5 N-[2-(4-Хлорфенил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.42 (1H, m); 7.89-7.86 (1H, m); 7.65-7.64 (1H, m); 7.35-7.32 (2H, m); 7.24-7.22 (2H, m); 3.19-3.09 (2H, m); 2.87-2.77 (1H, m); 2.53-2.37 (2H, m); 1.19 (3H, d); 1.14 (3H, d)

APCI-MS m/z: 324,4 [MH $^+$]

10 Пример 40

N-[2-(4'-Циано-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

APCI-MS m/z: 377,3 [MH $^+$]

15 Пример 41

N-[2-(4'-Фтор-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.42 (1H, s); 7.99 (1H, t); 7.97-7.65 (3H, m); 7.56 (2H, d); 7.30-7.24 (4H, m); 3.28-3.23 (2H, m); 2.73-2.70 (2H, m); 2.54-2.39 (2H, m); 1.22 (3H, s)

20 APCI-MS m/z: 370,4 [MH $^+$]

Пример 42

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)пропил]-ацетамид
а) 2-(4-Брон-фенил)-пропиламин

25 2-Фенил-пропиламин (1 г; 7,4 ммоль) растворяли в н-гексане (30 мл) и HBr/водн (5 капель) вместе с ZnBr на диоксиде кремния (1,75 ммоль/г; 1 г). Медленно добавляли Br $_2$ (14,8 ммоль; 900 мкл), и суспензию перемешивали в течение ночи. Суспензию разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали 2M Na $_2$ CO $_3$ (300 мл). Органическую фазу сушили над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и упаривали досуха. Очистку и разделение региоизомеров проводили на колонке C $_{18}$ полупрепаративной ВЭЖХ (H $_2$ O:CH $_3$ CM, 1% NH $_4$ OAc буфер, 30
градиент от 10% до 60% CH $_3$ CM, 30 минут). Выход 23%.

б) трет-Бутиловый эфир [2-(4-брон-фенил)-пропил]-карбаминовой кислоты

2-(4-Брон-фенил)-пропиламин (18,7 ммоль; 4 г) растворяли в 50 мл THF (безводный, осушенный при помощи молекулярных сит) и медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 эквивалента; 23 ммоль; 5 г). Реакционную смесь перемешивали при 35
комнатной температуре в течение 1 часа перед разбавлением 300 мл этилацетата и промывали 300 мл насыщенного NaHCO $_3$ /водн. Органическую фазу сушили над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и упаривали досуха.

в) трет-Бутиловый эфир [2-(4-фтор-бифенил-4-ил)-пропил]-карбаминовой кислоты

ВОС-защищенный амин, полученный на вышеуказанной стадии (б), растворяли в смеси 40
10 мл толуола, 2,5 мл этанола и 2,5 мл 2M Na $_2$ CO $_3$ /водн. Добавляли PdCl $_2$ (dppf) (0,03 эквивалента; 50 мг) и 4-фторбензолбороновую кислоту (1,05 эквивалента; 2,1 ммоль). Раствор дегазировали при помощи азота, и сосуд герметично закрывали перед его перемешиванием в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь разбавляли 50 мл толуола и 50 мл воды. После перемешивания органический слой переносили непосредственно на 45
колонку с диоксидом кремния и очищали посредством хроматографии (толуол-этилацетат).

г) 2-(4'-Фтор-бифенил-4-ил)-пропиламин

Для удаления защитной группы соединение, полученное на вышеуказанной стадии (в), перемешивали в смеси 5 мл конц. HCl в 10 мл THF в течение 30 минут. Раствор 50
нейтрализовали 1M NaOH/водн и экстрагировали дихлорметаном (2x). Объединенные органические слои сушили над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и упаривали досуха.

д) 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)пропил]-ацетамид

600 мкл 0,15 M раствора 5-гидантоинуксусной кислоты в NMP перемешивали с 98 мг полистирольного полимера, сшитого с карбодиимидом (загрузка 1,28 ммоль/г). К смеси

добавляли 340 мкл 0,3 М раствора НОВТ в NMP и встряхивали в течение 10 минут перед добавлением 200 мкл 0,3 М раствора 2-(4'-фтор-бифенил-4-ил)-пропиламина в NMP.

Реакционную смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре в герметично закрытом сосуде. Полимер удаляли посредством фильтрации, и раствор упаривали досуха.

5 Продукт очищали на колонке C₁₈ полупрепаративной ВЭЖХ (H₂O:CH₃CN, 1% TFA буфер, градиент от 10% до 95% CH₃CN, 10 минут).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.68 (dd, J=8,7, 5,5 Гц, 2H); 7.57 (d, J=8,1 Гц, 2H); 7.32-7.25 (m, 4H); 4.22-4.17 (m, 1 H); 3.23 (dd, J=20,7, 6,3 Гц, 2H); 2.92 (q, J=7,0 Гц, 1H); 2.57-2.35 (m, 2H); 1.21 (d, J=7,1 Гц, 3H).

10 APCI-MS m/z: 370,2 [MН⁺]

Следующие соединения получали в соответствии со способами, аналогичными вышеуказанному примеру 42.

Пример 43

15 N-[(1S,2R)-2-(4'-Метоксибифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=6,8, 4,3 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7.48 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7.13 (dd, J=8,3, 2,8 Гц, 2H), 6.99 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.37 (d, J=15,2 Гц, 1H), 1.90 (dt, J=6,1, 3,1 Гц, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17-1.09 (m, 2H)

20 APCI-MS m/z: 394,3 [MН⁺]

Пример 44

N-[(1S,2R)-2-(4'-Цианобифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

25 APCI-MS m/z: 389,3 [MН⁺]

Пример 45

N-[(1S,2R)-2-(4'-Ацетилбифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

30 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.44 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=7,3, 4,3 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7.78 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7.21 (dd, J=8,3, 3,1 Гц, 2H), 2.80 (dd, J=7,4, 4,0 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.56-2.35 (m, 2H), 1.95 (tq, J=6,2, 3,2 Гц, 1 H), 1.23 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 406,3 [MН⁺]

Пример 46

35 N-[(1S,2R)-2-(4'-(Ацетиламино)бифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 421,3 [MН⁺]

Пример 47

40 N-[2-(4'-Цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 5H), 7.67 (dd, J=14,2, 8,5 Гц, 3H), 7.36 (dd, J=8,3, 1,7 Гц, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (d, J=3,9 Гц, 3H), 3.20 (секстет, J=6,8 Гц, 2H), 2.94-2.87 (m, H), 2.54-2.39 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 391,3 [MН⁺]

45 Пример 48

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)этил]-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.07 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7.36 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.30 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7.20 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.16 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6.91 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.75 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2.57-2.37 (m, 2H)

50 APCI-MS m/z: 368,2 [MН⁺]

Пример 49

N-[2-(4'-Циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 7.92 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.34 (dd, $J=8,3, 1,7$ Гц, 2H), 3.18 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2.89 (dd, $J=6,9, 2,6$ Гц, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (d, $J=4,1$ Гц, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51-2.38 (m, 2H)

APCI-MS m/z : 405,3 [MH^+]

Пример 50

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метил-N-(2-фенилэтил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 276,2 [MH^+]

Пример 51

N-[1-(4-Хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 296,1 [MH^+]

Пример 52

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 292,3 [MH^+]

Пример 53

N-{2-[4-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамид

APCI-MS m/z : 396,5 [MH^+]

Пример 54

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z : 382,4 [MH^+]

Пример 55

N{2-[3'-(Ацетиламино)бифенил-4-ил]пропил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 409,5 [MH^+]

Пример 56

N-[2-(3'-Ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 394,4 [MH^+]

Пример 57

N-[2-(4'-Ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 394,5 [MH^+]

Пример 58

N-{2-[4-(1-Бензотиен-2-ил)фенил]пропил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 408,4 [MH^+]

Пример 59

N-[2-(3'-Цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 377,4 [MH^+]

Пример 60

N-[2-(4'-Цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z : 377,4 [MH^+]

Пример 61

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z : 384,4 [MH^+]

Пример 62

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил}-ацетамид

APCI-MS m/z : 398,4 [MH^+]

Пример 63

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил}-

ацетамид

APCI-MS m/z : 383,4 [MH^+]

Пример 64

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Пример 65

5 N-[2-[4-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Пример 66

10 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 436,5 [MH⁺]

Пример 67

N-[2-(3',4'-Диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

15 APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Пример 68

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хинолин-3-илфенил)пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Пример 69

20 N-[2-(4'-Циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Пример 70

25 N-[5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 394,4 [MH⁺]

Пример 71

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамид

30 APCI-MS m/z: 380,4 [MH⁺]

Пример 72

N-[5-[3-(Ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 407,5 [MH⁺]

35 Пример 73

N-[5-(3-Ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Пример 74

40 N-[5-(4-Ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 392,5 [MH⁺]

Пример 75

45 N-[5-(1-Бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 406,4 [MH⁺]

Пример 76

N-[5-(3-Цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

50 APCI-MS m/z: 375,4 [MH⁺]

Пример 77

N-[5-(4-Цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 375,4 [MH⁺]

Пример 78

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамид

5 APCI-MS m/z: 382,4 [MH⁺]

Пример 79

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил}-ацетамид

10 APCI-MS m/z: 396,4 [MH⁺]

Пример 80

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 381,4 [MH⁺]

Пример 81

15 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 394,5 [MH⁺]

Пример 82

20 N-[5-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамид

APCI-MS m/z: 392,4 [MH⁺]

Пример 83

N-[5-(3,4-Диметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

25 APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Пример 84

N-[2-(4'-Фторбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 384,5 [MH⁺]

30 Пример 85

N-[2-[4-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Пример 86

35 N-[2-(3'-Метоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Пример 87

40 N-[2-[4-(1-Бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 422,5 [MH⁺]

Пример 88

N-[2-(3'-Цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

45 APCI-MS m/z: 391,5 [MH⁺]

Пример 89

N-[2-(4'-Фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 398,5 [MH⁺]

Пример 90

50 2-(4-Нетил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил}-ацетамид

APCI-MS m/z: 412,5 [MH⁺]

Пример 91

N-[2-[4-(6-Метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 397,5 [MН⁺]

5 Пример 92

N-[2-(4'-Метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 410,5 [MН⁺]

Пример 93

10 N-[2-[4-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 408,5 [MН⁺]

Пример 94

15 2-(4-Метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 450,5 [MН⁺]

Пример 95

20 N-[2-(3',4'-Диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 426,5 [MН⁺]

Пример 96

2-(4-Метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хинолин-3-илфенил)пропил]-ацетамид

APCI-MS m/z: 417,5 [MН⁺]

25 Пример 97

N-[5-(4-Фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 382,5 [MН⁺]

Пример 98

30 N-[5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 408,5 [MН⁺]

Пример 99

35 N-[5-(3-Нетоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 394,5 [MН⁺]

Пример 100

N-[5-[3-(Ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

40 APCI-MS m/z: 421,5 [MН⁺]

Пример 101

N-[5-(3-Ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 406,5 [MН⁺]

45 Пример 102

N-[5-(4-Ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 406,5 [MН⁺]

Пример 103

50 N-[5-(1-Бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 420,5 [MН⁺]

Пример 104

N-[5-(3-Цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Пример 105

5 N-[5-(4-Цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 389,5 [MH⁺]

Пример 106

10 N-[5-(4-Фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 396,5 [MH⁺]

Пример 107

2-(4-Метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил}-ацетамид

15 APCI-MS m/z: 410,5 [MH⁺]

Пример 108

N-[5-(6-Метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

20 APCI-MS m/z: 395,5 [MH⁺]

Пример 109

N-[5-(4-Метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 408,5 [MH⁺]

25 Пример 110

N-[5-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 406,5 [MH⁺]

Пример 111

30 2-(4-Метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{5-[3-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил}-ацетамид

APCI-MS m/z: 448,5 [MH⁺]

Пример 112

N-[5-(3,4-Диметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

35 APCI-MS m/z: 424,5 [MH⁺]

Пример 113

N-[5-(4-Циано-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

40 APCI-MS m/z: 403,5 [MH⁺]

Пример 114

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметил)-фенокси]фенил}этил)-ацетамид

а) трет-Бутиловый эфир [2-(4-гидрокси-фенил)-этил]-карбаминовой кислоты

45 2-(4-Гидроксифенил)-этиламин (36,5 ммоль; 5 г) растворяли в 100 мл THF (безводный, осушенный при помощи молекулярных сит) и медленно добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (1,2 эквивалента; 43,8 ммоль; 9,5 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед разбавлением ее 700 мл этилацетата и промывали 500 мл насыщенного NaHCO₃/водн. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄,
50 фильтровали и упаривали досуха.

б) трет-Бутиловый эфир {2-[4-(4-трифторметил-фенокси)-фенил]-этил}-карбаминовой кислоты

0,5 ммоль ВОС-защищенного амина, полученного на вышеуказанной стадии (а),

растворяли в дихлорметане (5 мл) вместе с ацетатом меди (II) (0,5 ммоль; 90 мг), измельченными 4Å молекулярными ситами (приблизительно 100 мг) и 4-(трифторметил)бензолбороновой кислотой (1 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре суспензию фильтровали и очищали

5 посредством флэш-хроматографии.

в) 2-[4-(4-Трифторметил-фенокси)-фенил]-этиламин

ВОС-группу удаляли посредством перемешивания соединения, полученного на вышеуказанной стадии (б), в смеси соляная кислота/THF (0,5 мл конц. HCl/1,5 мл THF) в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего смесь подщелачивали
10 посредством добавления 10,5 мл 1М NaOH/водн. Свободный амин экстрагировали 3×10 мл дихлорметана, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Выход 0,32 ммоль (62%).

г) 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметил)фенокси]-фенил}этил)-ацетамид

15 Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42 (д).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H); 8.05 (t, J=5,6 Гц, 1H); 7.79 (s, 1 H); 7.72 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7.30 (d, J=8,5 Гц, 2H); 7.08 (dd, J=20,1, 8,5 Гц, 4H); 4.20 (dd, J=6,2, 4,8 Гц, 1 H); 3.29 (q, J=6,8 Гц, 2H); 2.73 (t, J=7,3 Гц, 2H); 2.57-2.36 (m, 2H).

20 APCI-MS m/z: 422,3 [MH⁺]

Следующие соединения получали в соответствии со способами, аналогичными вышеуказанному примеру 114.

Пример 115

25 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метоксифенокси)фенил]этил}-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.54 (s, 1H), 8.01 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6.97-6.91 (m, 4H), 6.83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4.18 (dd, J=6,2, 4,6 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2.65 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2.55-2.33 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 384,3 [MH⁺]

30 Пример 116

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметокси)фенокси]фенил}этил)-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.04 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7.25 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.07 (td, J=6,4, 4,0 Гц, 2H), 6.99 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4.20 (dd, J=6,1, 4,7 Гц, 1H), 3.27 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2.71 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2.57-2.35 (m, 2H).

35

APCI-MS m/z: 438,3 [MH⁺]

Пример 117

N-{2-[4-(4-Хлорфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

40 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.04 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (dd, J=12,4, 3,5 Гц, 2H), 7.24 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.01-6.95 (m, 4H), 4.20 (dd, J=6,1, 4,7 Гц, 1H), 3.26 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2.70 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2.57-2.34 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 388,3 [MH⁺]

Пример 118

45 N-{2-[4-(4-Ацетилфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.05 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.04 (t, J=8,8 Гц, 4H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.73 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2.55-2.35 (m, 5H)

50 APCI-MS m/z: 396,3 [MH⁺]

Пример 119

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]этил}-ацетамид

APCI-MS m/z: 355,3 [MH⁺]

Пример 120

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[(6-метоксипиридин-3-ил)окси]фенил}этил)-ацетамид

APCI-MS m/z: 385,1 [MH⁺]

Пример 121

5 N-{2-[4-(4-Цианофенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.57 (s, 1H), 8.05 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.06 (d, J=8,8 Гц, 4H), 4.20 (dd, J=6,1, 4,8 Гц, 1H), 3.28 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2.73 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2.56-2.36 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 379,3 [MH⁺]

10 Пример 122

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метилфенокси)фенил]этил}-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.03 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 4H), 6.89 (d, J=8,2 Гц, 4H), 4.20 (dd, J=6,0, 4,5 Гц, 1H), 3.25 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2.68 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 368,3 [MH⁺]

Пример 123

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-фторфенокси)фенил]этил}-ацетамид

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.53 (s, 1H); 8.02 (t, J=5,5 Гц, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.23-7.17 (m, 4H); 7.02 (tt, J=4,5, 2,3 Гц, 2H); 6.90 (d, J=8,5 Гц, 2H); 4.18 (dd, J=6,0, 4,7 Гц, 1H); 3.24 (q, J=6,8 Гц, 2H); 2.67 (t, J=7,3 Гц, 2H); 2.54-2.33 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 372,3 [MH⁺]

Пример 124

N-(2-Бифенил-4-ил-2-гидрокси-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

25 а) 4-Фенилфенилоксиран

8,25 г (0,030 моль) 4-фенил-(α-бромацетофенона) суспендировали в метаноле (150 мл). Порциями добавляли боргидрид натрия (3,80 г; 0,10 моль) с получением экзотермической реакции и гомогенной реакционной смеси. Через 20 часов добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл). Органическую фазу упаривали, получая 7,25 г неочищенного продукта. Анализ посредством ЯМР показал преимущественно смесь эпоксида и вицинального бромо-спирта 1:1.

б) 2-Амино-1-бифенил-4-ил-этанол

Смесь продуктов, полученную на вышеуказанной стадии (а), растворяли в THF (приблизительно 100 мл) и добавляли большой избыток концентрированного аммиака и этанола, получая гомогенную систему. Анализ посредством ТСХ через 4 часа показал только исходные материалы. Небольшое повышение температуры давало недостаточное улучшение, и смесь окончательно нагревали до 70°C в герметично закрытом сосуде в течение 20 часов. Анализ посредством ТСХ показал отсутствие исходных материалов, а анализ посредством ЯМР показал сложную смесь продуктов. Растворители выпаривали и добавляли дихлорметан (150 мл), получая осадок. Смесь фильтровали, и твердое вещество, приблизительно 3,8 г, и фильтрат анализировали посредством ТСХ и ЯМР. Анализы показали смесь продуктов, но возможно с ожидаемым продуктом в твердой фазе. Образец твердого вещества (1,04 г) очищали посредством хроматографии на силикагеле (200 мл), используя смесь дихлорметан/метанол/концентрированный аммиак (90+10+1) в качестве элюента. Упаривание чистых фракций давало 0,62 г соединения, указанного в подзаголовке.

в) N-(2-Бифенил-4-ил-2-гидрокси-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42 (д).

50 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.57 (s, 1H); 8.10 (q, J=5,8 Гц, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.64 (t, J=8,5 Гц, 4H); 7.45 (q, J=7,7 Гц, 4H); 7.35 (t, J=7,3 Гц, 1H); 5.49 (s, 1H); 4.66 (t, J=3,7 Гц, 1H); 4.26-4.17 (m, 1H); 3.20-3.09 (m, 1H); 2.59 (dt, J=15,5, 3,5 Гц, 1H); 2.52-2.39 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 336,3 [MH⁺]

Пример 125

N-[2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-2-метоксиэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид
а) 4-(2-Амино-1-метоксиэтил)-бифенил

4-Винил-бифенил (1,70 г; 9,4 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и дихлорметане (15 мл). Через 30 минут добавляли бром (0,48 мл; 9,4 ммоль), растворенный в метаноле (10 мл), и анализ посредством ТСХ показал, что реакция завершена. Смесь разбавляли дихлорметаном и добавляли к водному раствору гидросульфита натрия, и смесь взбалтывали. Дихлорметановую фазу промывали водным гидрокарбонатом натрия и водой и упаривали, получая 2,81 г продукта. Продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (200 мл) со смесью гептан/этилацетат (95+5), получая 1,00 г (39%) чистого 4-(2-брон-1-метокси-этил)-бифенила. 4-(2-Брон-1-метоксиэтил)-бифенил (1,00 г; 3,64 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли к большому избытку концентрированного аммиака (20 мл). Смесь нагревали до 100°C в герметично закрытом сосуде в течение 16 часов и упаривали. Хроматография на силикагеле (180 мл) с дихлорметаном, а затем смесью дихлорметан/метанол/концентрированный аммиак (90+10+1) дала 0,47 г (61%) соединения, указанного в подзаголовке.

б) N-[2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-2-метоксиэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42 (д).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H); 8.16 (d, J=5,5 Гц, 1H); 7.78 (d, J=6,2 Гц, 1H); 7.70-7.64 (m, 4H); 7.47 (t, J=7,6 Гц, 2H); 7.42-7.34 (m, 3H); 4.29 (dt, J=7,8, 5,0 Гц, 1H); 4.23-4.19 (m, 1H); 3.19 (s, 3H); 2.61-2.53 (m, 2H); 2.50-2.39 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 368,2 [MH⁺]

Пример 126

N-[2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метилацетамид

а) (4-Фенилфенетил)-N-метиламин

4-Фенилфенетиламин (0,48 г; 2,4 ммоль) добавляли к избытку метилформиата (5 мл) и добавляли дихлорметан (5 мл) для улучшения растворимости. Гетерогенную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником, получая раствор через 20 часов. Анализ посредством ЯМР образца показал почти полное превращение до N-формиламина. Реакционную смесь упаривали, получая 0,47 г (87%). Формильное соединение (0,47 г; 2,09 ммоль) растворяли в THF и добавляли 2,1 мл 1,0 М алюмогидрида лития (2,1 ммоль) в THF. Анализ посредством ТСХ через 20 часов показал только исходный материал, и добавляли 2 мл раствора (2 ммоль) алюмогидрида лития. Анализ через 1 час показал исходный материал, и смесь нагревали с обратным холодильником. Через 1,5 часа образовывался осадок, исходный материал расходовался, и добавляли тетрагидрофуран (15 мл). Смесь гасили посредством последовательного добавления воды (0,15 г), 15%-ного водного гидроксида натрия (0,15 г) и воды (0,45 г). Смесь фильтровали и упаривали, получая 0,33 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (100 мл), используя смесь дихлорметан/метанол/концентрированный аммиак (90+10+1) в качестве элюента. Упаривание чистых фракций дало 78 мг (18%) соединения, указанного в подзаголовке.

б) N-[2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метилацетамид

Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42(д).

APCI-MS m/z: 352,3 [MH⁺]

Пример 127

2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фенилэтинил-пиперидин-1-ил)этил]-ацетамид

а) 4-(фенилэтинил)пиперидин

N-BOC-4-этинилпиперидин (0,5 г; 2,40 ммоль) и иодбензол (0,29 мл; 2,64 ммоль) растворяли в триэтилаmine (9 мл) и в течение нескольких минут пропускали аргон.

Добавляли иодид меди (I) (0,087 г; 0,5 ммоль) и дихлорид бис[трифенилфосфин]палладия (0,070 г; 0,1 ммоль), и смесь нагревали до 82°C в закрытом сосуде в течение 17 часов.

Анализ посредством ТСХ показал, что реакция завершена. Триэтиламин выпаривали и смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (75 мл), используя смесь гептан/этилацетат (4+1) в качестве элюента. Упаривание чистых фракций дало 0,497 г (73%) N-BOC-4-(фенилэтинил)пиперидина. Защищенный пиперидин (0,497 г; 1,74 ммоль) растворяли в дихлорметане и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакцию завершали в пределах 20 часов и смесь упаривали, получая масло. Анализ посредством ЯМР показал чистый трифторацетат аммония со следами трифторуксусной кислоты.

Продукт растворяли в дихлорметане и экстрагировали водным гидрокарбонатом натрия и водой. Выпаривание растворителя давало 0,284 г (88%) соединения, указанного в подзаголовке.

б) 2-[4-(Фенилэтинил)пиперидин-1-ил]этанамина

4-(Фенилэтинил)пиперидин (0,5 ммоль; 92 мг) растворяли в ацетонитриле (безводный; 4А; 4 мл) вместе с бромэтилфталимидом (0,5 ммоль; 128 мг) и K₂CO₃ (2 ммоль; 276 мг). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали HCl/водн. (1 М; 50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Защитную группу удаляли посредством перемешивания соединения в метиламине (33% в этаноле; 5 мл) в течение еще 3 часов. Смесь упаривали, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали NaOH (1 М; 50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

с) 2-(2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фенилэтинил-пиперидин-1-ил)этил]-ацетамид

Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42 (д).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.96 (s, 1H); 9.67 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.34 (dd, J=66.3, 28.1 Гц, 5H); 4.35 (s, 1H); 3.82-1.88 (m, 15H)

APCI-MS m/z: 369,3 [MН⁺]

Пример 128

N-{2-[(4-Бромбензил)окси]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

а) Гидрохлорид 2-(4-бром-бензилокси)-этиламина

Гидрид натрия (60% в масле; 0,613 г; 15 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 5 минут к раствору трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-карбамата (1,771 г; 10,99 ммоль), 4-бромбензилбромида (2,676 г; 10,708 ммоль) в диметилформамиде (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды в атмосфере аргона. Смесь распределяли между водой (250 мл), этилацетатом (50 мл) и гептаном (50 мл). Органическую фазу дважды промывали водой (30 мл). Упаривание давало 3,13 г прозрачного масла. Масло перемешивали в 2,5 М HCl в этилацетате (50 мл) в течение 2 часов. Фильтрация и промывка этилацетатом давали соединение, указанное в подзаголовке (2,256 г; выход 98,1%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.16 (3H, bs); 7.55 (2H, d); 7.36 (2H, d); 4.51 (2H, s); 3.64 (2H, t); 2.99 (2H, t)

APCI-MS m/z: 229,9; 231,9 [MН⁺]

б) N-{2-[(4-Бромбензил)окси]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамид

Соединение, указанное в заголовке, получали посредством способа, аналогичного способу, описанному в примере 42(д).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10.56 (1H, s); 8.08 (1H, t); 7.81 (1H, s); 7.54 (1H, d); 7.30 (1H, d); 4.45 (2H, s); 4.20 (1H, m); 3.25 (2H, q); 2.50 (2H, p); 2.50 (2H, m)

APCI-MS m/z: 370; 372 [MН⁺]

Пример 129

2-(1,1'-Бифенил-4-ил)-2-оксоэтил-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетат

Гидантоинуксусная кислота (109 мг; 0,69 ммоль), 2-брон-4'-фенилацетофенон (191 мг; 0,69 ммоль) и N-этил-диизопропиламин (120 мкл; 0,70 ммоль) перемешивали в диметилформамиде (5,0 мл) при 50°C в течение 3 часов. Упаривание и хроматография на диоксиде кремния (дихлорметан/метанол: 100/3) давали 123 мг соединения, указанного в заголовке, с выходом 50,1%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 10.68 (1H, s); 8.06 (2H, d); 7.90 (1H, s); 7.87 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.55-7.42 (3H, m); 5.55 (2H, d); 4.32 (1H, dt); 2.90 (2H, d)

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

Фармакологический пример

Анализ выделенных ферментов

Каталитический домен рекомбинантной человеческой MMP12 может быть экспрессирован и очищен, как описано Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Очищенный фермент может быть использован для мониторинга активности ингибиторов следующим образом: MMP12 (конечная концентрация 50 нг/мл) инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре с синтетическим субстратом Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH $_2$ в буфере для анализа (0,1 M "Tris-HCl" буфер (товарный знак), pH 7,3, содержащий 0,1 M NaCl, 20 mM CaCl $_2$, 0,020 mM ZnCl и 0,05% (мас./об) детергент "Brij 35" (товарный знак)) в присутствии (5 концентраций) или в отсутствие ингибиторов. Активность определяли посредством измерения флуоресценции при λ_{ex} 320 нм и λ_{et} 405 нм. Процент ингибирования подсчитывали следующим образом: % ингибирования равен $[\text{Флуоресценция}_{\text{плюс ингибитор}} - \text{Флуоресценция}_{\text{фон}}] / [\text{Флуоресценция}_{\text{минус ингибитор}} - \text{Флуоресценция}_{\text{фон}}]$.

Например, следующая таблица показывает значения IC $_{50}$ для представительной выборки соединений по изобретению при тестировании в ферментативном анализе MMP12.

Таблица	
№ примера соединения	IC $_{50}$ человеческой MMP12 (мкМ)
1	0,022
2	0,007
5	0,032
14	0,006
21	0,008
22	0,015
23	0,006
24	0,004
26	0,017
27	0,005

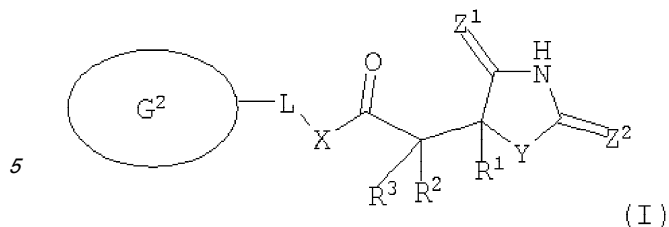
Пример лекарственного средства в форме сухого порошка для ингаляции

Ингредиенты	Количество мг/стандартная доза
1. Активный ингредиент (соединение по изобретению)	1,0
2. Носитель (лактоза)	19,0
	20,0

Приготавливают стандартным способом путем измельчения ингредиентов в струйной мельнице, просеивания и смешивания в смесителе. Используют в стандартном сухом порошковом ингаляторе.

Формула изобретения

1. 2,5-Диоксоимидазолидин-4-ил-метилкарбонильное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват



где X представляет собой атом кислорода или группу NR^4 ;

Y представляет собой NH или N-метил;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой атом кислорода;

R^1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой водород;

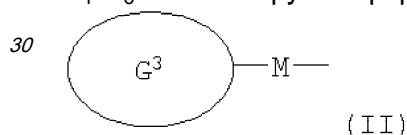
R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

L представляет собой $-CH_2C(O)-$ или $-C(O)CH_2-$, либо

L представляет собой C_2 - C_6 алкил, возможно прерванный или заканчивающийся по меньшей мере одной группировкой, выбранной из O, NH, S, SO, SO_2 и C(O), либо L представляет собой C_3 - C_6 циклоалкильную, метилен C_3 - C_6 циклоалкильную или C_3 - C_6 циклоалкилметиленовую группу, причем каждая из перечисленных групп возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, C_1 - C_4 алкила или C_1 - C_4 алкокси, либо

L представляет собой C_3 - C_4 алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо;

G^2 представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила и группы формулы



M представляет собой связь или $-O-$, или $-C\equiv C-$;

G^3 представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила (возможно замещенного одним или более чем одним циано, галогеном и метокси), C_1 - C_6 алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним атомом галогена), $-S(O)_tC_1$ - C_6 алкил, где t представляет собой 0, 1 или 2, C_1 - C_6 алкилкарбонил(амино), C_1 - C_6 алкилкарбонила, фенила и бензилокси.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой группу NR^4 .

3. Соединение по п.2, где R^4 представляет собой водород.

4. Соединение по п.1, где Y представляет собой NH.

5. Соединение по п.1, где L представляет собой C_2 - C_4 алкильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся одной или двумя группировками, независимо выбранными из O, NH, S, SO, SO_2 и C(O), либо L представляет собой C_3 - C_6 циклоалкильную, метилен C_3 - C_6 циклоалкильную или C_3 - C_6 циклоалкилметиленовую группу, причем каждая из перечисленных групп возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси.

6. Соединение по п.1, где L представляет собой C_3 - C_4 алкиленовую цепь, концы которой

присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G^2 , образуя кольцо.

7. Соединение по п.6, где 5-10-членная кольцевая система G^2 представляет собой фенил.

8. Соединение по п.1, где в G^2 насыщенная или ненасыщенная 5-10-членная кольцевая система выбрана из фенила, пиперидинила, тиенила и индолила.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где в G^3 ненасыщенная 5-10-членная кольцевая система выбрана из фенила, нафтила, бензофуранила, бензотиенила, бензодиоксилила, хинолинила, 2,3-дигидробензофуранила, тиенила, пирролила, фуранила и пиридинила.

10. Соединение по п.1, которое выбрано из группы состоящей из:

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-бифенил-4-ил)-этил]-ацетамида,
 N-[2-(4'-циано-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-фенил-циклопропил)-ацетамида,
 N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-(2-бифенил-4-ил-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(2,4-дихлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(3'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(4'-бензилокси-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(4'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метилсульфанил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-нитро-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(3'-ацетиламино-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-нафталин-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(3',5'-дихлор-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(4-бензофуран-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метокси-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[1,1';4',1'']терфенил-4-ил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(4'-ацетил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(4-бензо[b]тиофен-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(4'-цианометил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-пиридин-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(1H-пиррол-2-ил)фенил]этил}-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-тиофен-2-ил)этил]-ацетамида,
 N-[2-(4-трет-бутилфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
 N-[2-(4-хлорфенил)-1-метилэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
 N-[[1-(4-хлорфенил)циклопропил]метил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
 N-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
 N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
 N-[2-(4-хлорфенил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
 N-[2-(4'-циано-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)ацетамида,

N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,

5 N-[(1S,2R)-2-(4'-метоксибифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[(1S,2R)-2-(4'-циано-бифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамида,

N-[(1S,2R)-2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-

10 4-ил)-ацетамида,

N-[(1S,2R)-2-[4'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]циклопропил]-2-(4-метил-2,5-

диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-циано-бифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамида,

15 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)этил]-ацетамида,

N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метил-N-(2-фенилэтил)-ацетамида,

20 N-[1-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил)-ацетамида,

N-[2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,

25 N-[2-[3'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамида,

N-[2-(3'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

30 N-[2-(3'-циано-бифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-циано-бифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-

ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамида,

35 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил]-

ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-

ацетамида,

N-[2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-

40 ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]

-ацетамида,

N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хинолин-3-ил)фенил]пропил]-ацетамида,

45 N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-

ацетамида,

N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-

50 ацетамида,

N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-

ил)-ацетамида,

N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

5 N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

10 N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамида,

15 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-ацетамида,

20 N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-фторбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

25 N-[2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

30 N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(3'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

35 2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамида,

N-[2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

40 N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамида,

45 N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хиолин-3-илфенил)пропил]-ацетамида,

50 N-[5-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-

4-ил)-ацетамида,

N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,

N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,

N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[5-(4-циано-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[4-[4-(трифторметил)фенокси]-фенил]этил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метоксифенокси)фенил]-этил}-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[4-[4-(трифторметокси)-фенокси]фенил]этил)-ацетамида,

N-{2-[4-(4-хлорфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-{2-[4-(4-ацетилфенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]-этил}-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[4-[(6-метоксипиридин-3-ил)окси]фенил]этил)-ацетамида,

N-{2-[4-(4-цианофенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метилфенокси)фенил]-этил}-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-фторфенокси)фенил]-этил}-ацетамида,

N-(2-бифенил-4-ил-2-гидрокси-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-метоксиэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метилацетамида,

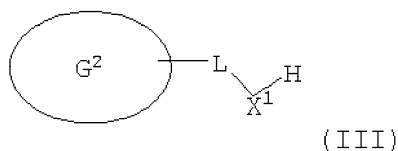
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фенилэтинил-пиперидин-1-ил)этил]-ацетамида,

N-{2-[(4-бромбензил)окси]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

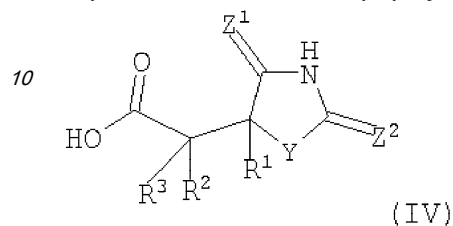
2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-оксоэтил-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетата и их

фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

11. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по п.1, при котором соединение формулы



5 где X^1 представляет собой атом кислорода или группу NR^4 , а L , G^2 и R^4 являются такими, как определено в формуле (I), подвергают взаимодействию с активированной карбоновой кислотой формулы



15 где Y , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I); и возможно после этого образуют фармацевтически приемлемые соль или сольват.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами селективного ингибирования MMP12, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват по любому из пп.1-10 совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

13. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении обструктивного заболевания дыхательных путей.

14. Применение по п.13, где обструктивное заболевание дыхательных путей представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.