

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-526720

(P2004-526720A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 233/34
A61K 31/4166
A61K 31/4196
A61K 31/4245
A61P 1/04

F I

C O 7 D 233/34
 A 6 1 K 31/4166
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 P 1/04

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569810 (P2002-569810)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月4日 (2002.3.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年9月5日 (2003.9.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/002317
 (87) 国際公開番号 W02002/070490
 (87) 国際公開日 平成14年9月12日 (2002.9.12)
 (31) 優先権主張番号 0105740.5
 (32) 優先日 平成13年3月8日 (2001.3.8)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0126994.3
 (32) 優先日 平成13年11月9日 (2001.11.9)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

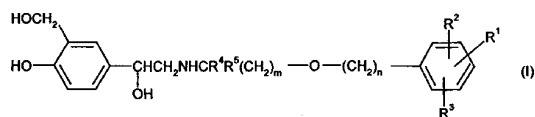
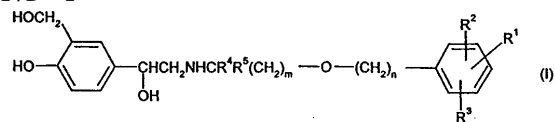
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β アドレナリン受容体のアゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、式(I)：

【化1】



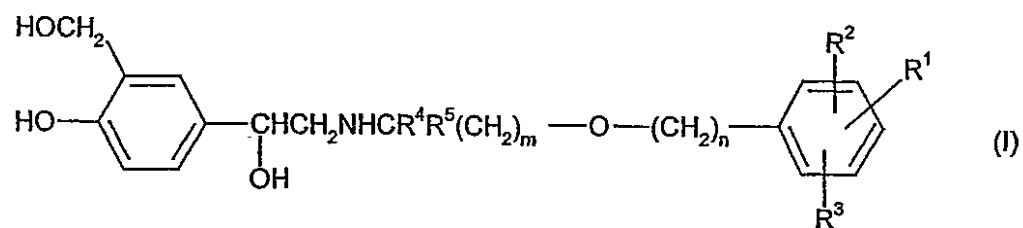
で表わされる新規化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、ならびに、治療におけるそれらの使用、特に呼吸器疾患の予防および治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

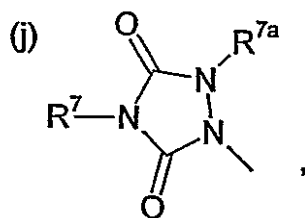
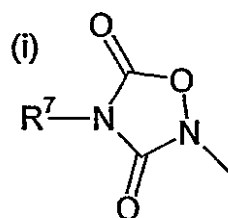
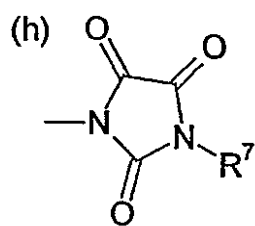
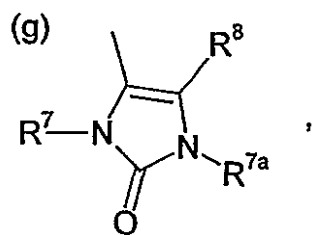
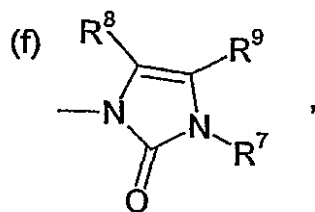
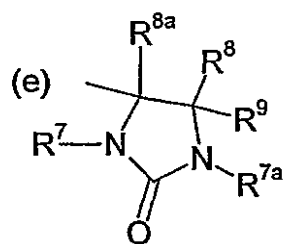
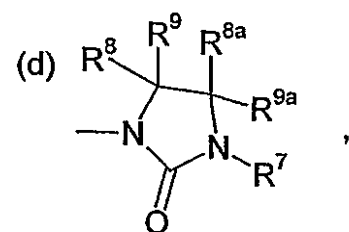
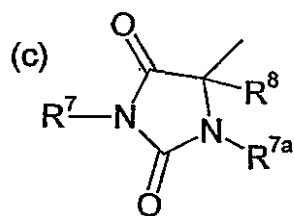
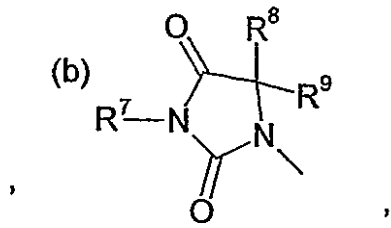
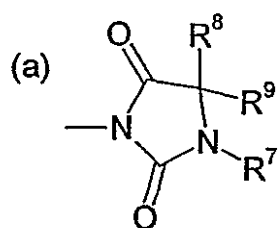
mは、2～8の整数であり、

nは、3～11の整数であり、

ただし、m + nは、5～19であり、

R¹は、-X-R⁶であり、ここで、Xは、-(CH₂)_p-およびC₂₋₆アルケニレンから選択され、R⁶は、以下から選択され、

【化 2】

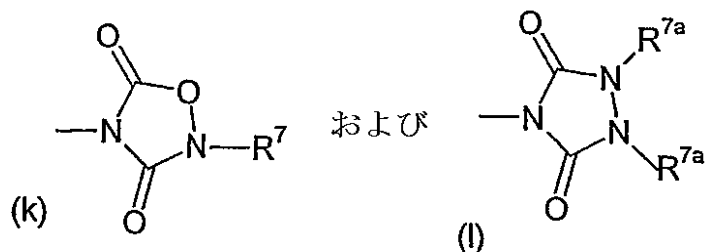


10

20

30

40



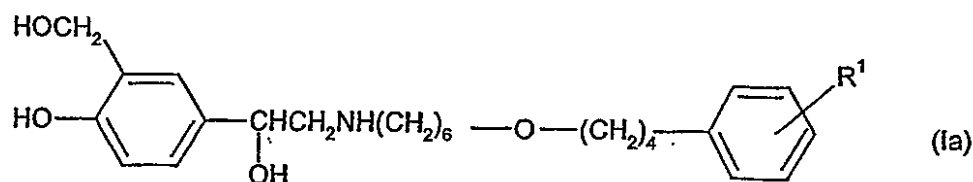
R^7 および R^{7a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)R^{7b}$ 、 $C(O)NH$ 10
 R^{7b} 、フェニル、ナフチル、ヘタリール、およびフェニル (C_{1-4} アルキル)-から選択され、
 そして R^7 および R^{7a} は、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアル
 キル、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-CO_2H$ 、および
 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されており、
 R^{7b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ヘタリール、
 およびフェニル (C_{1-4} アルキル)から選択され、そして R^{7b} は、場合により、ハロ、 C_{1-6} ア
 ルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキ
 ル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 1 また
 は 2 個の基で置換されており、
 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 および R^{9a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニ 20
 ル、ナフチル、ヘタリール、フェニル (C_{1-4} アルキル)-、 $-NR^{10a}SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10a}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、
 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、および $-CO_2R^{10}$ または $-C(O)NR^{10}R^{11}$ で置換された C_{1-6} アルキルから選択
 され、
 R^{10} 、 R^{10a} および R^{11} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル
 、およびフェニル (C_{1-4} アルキル)-から選択され、
 p は、0~6 の整数であり、
 R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、ハロ、および C_{1-6} ハロアルキル
 から選択され、
 R^3 は、水素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、ハロ、 C_{1-6} ハロ 30
 アルキル、 $-NR^7CONR^7R^{7a}$ 、および $-SO_2NR^aR^b$ から選択され、
 ここで、 R^a および R^b は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル
 、およびフェニル (C_{1-4} アルキル)から選択されるか、または R^a および R^b は、それらが結
 合している窒素と一緒に、5、6 または 7 員の窒素含有環を形成し、
 そして、 R^a および R^b は、それぞれ場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアル
 キルから選択される 1 または 2 個の基で置換されており、
 R^4 および R^5 は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるが、ただし、 R^4 および
 R^5 における炭素原子の合計は、4 以下である]
 で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 2】

式 (Ia) :

40

【化 3】



[式中、 R^1 は、請求項 1 で式 (I) について定義したとおりである]

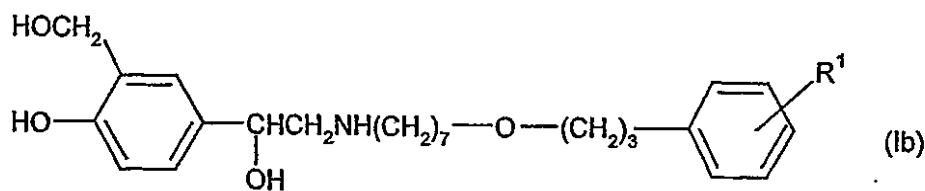
で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

50

【請求項 3】

式 (1b) :

【化 4】



10

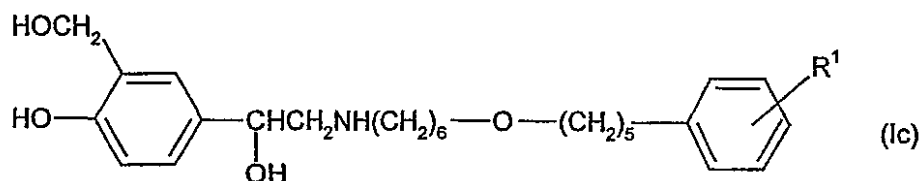
[式中、R¹ は、請求項 1 で式 (1) について定義したとおりである]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 4】

式 (1c) :

【化 5】



20

[式中、R¹ は、上記で式 (1) について定義したとおりである]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 5】

以下から選択される請求項 1 または 2 に記載の化合物 :

3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-[3-(4-{[6-((2S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

30

3-[3-(4-{[6-((2R/S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミド、および

N-{1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}尿素、

またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 6】

40

以下から選択される請求項 3 または 4 に記載の化合物 :

3-[3-(5-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 7】

R⁶ が、請求項 1 で定義した部分 (a) ~ (j) の 1 つから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

ヒトなどの哺乳動物における、選択的 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状を予防または治療するための方法であって、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載

50

の式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の治療上有効量を投与することを含む該方法。

【請求項 9】

医療に使用するため、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体、および薬学的に許容される担体または添加剤、ならびに場合により 1 種以上のさらに別の治療成分を含む医薬組成物。

10

【請求項 11】

選択的 α_2 -アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状を予防または治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の使用。

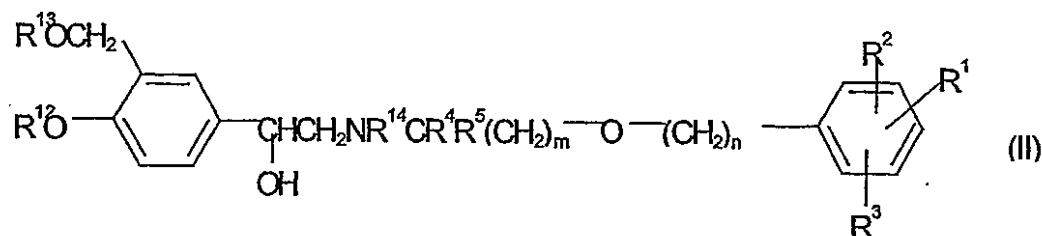
【請求項 12】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の製造方法であって、

(a)保護された中間体、例えば、式(II)：

20

【化 6】



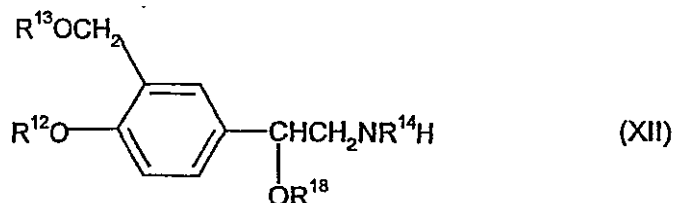
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、および n は、式(I)または(Ia)の化合物について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、水素または保護基であるが、ただし、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} のうちの少なくとも 1 つは保護基である]

30

で表される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物の脱保護、または

(b)式(XII)：

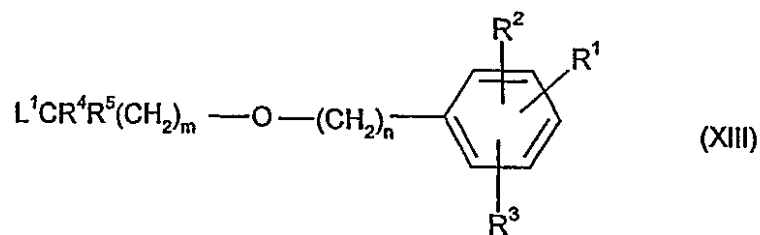
【化 7】



40

[式中、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素または保護基である]
で表されるアミンの、式(XIII)：

【化 8】

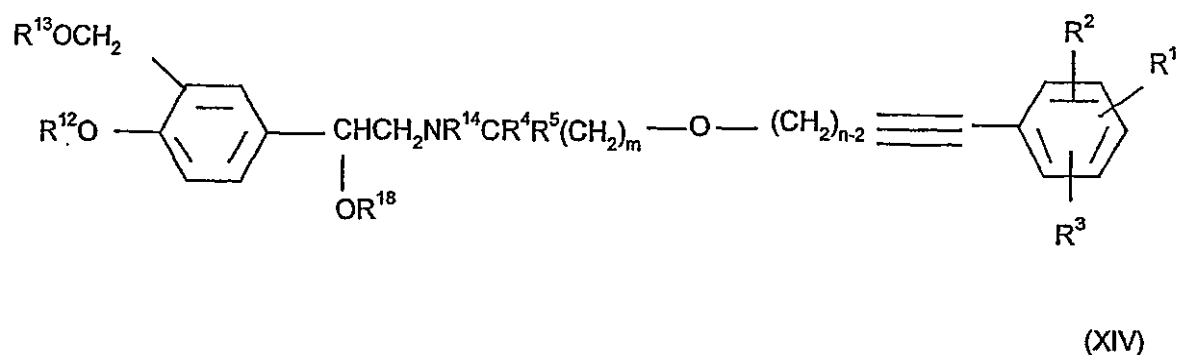


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、および n は式(1)または(1a)の化合物について定義した
とおりであり、 L^1 は、脱離基である]

で表される化合物によるアルキル化、

(c)式(XIV):

【化 9】

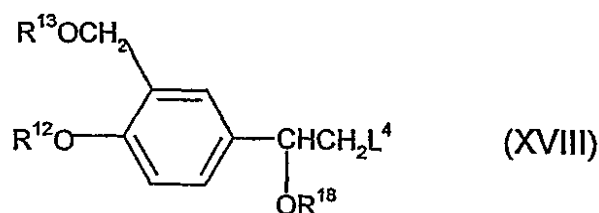


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(1)について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、独立して、水素原子または上記保護基を表す]

で表される化合物の還元、

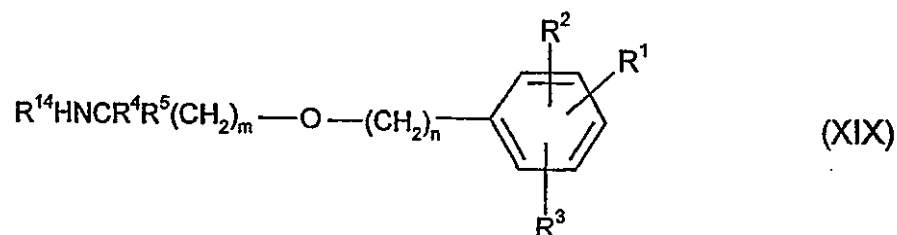
(d)式(XVIII):

【化 10】



[式中、 R^{12} 、 R^{13} および R^{18} は、上記で定義したとおりであり、 L^4 は、脱離基である]
で表される化合物の、式(IX):

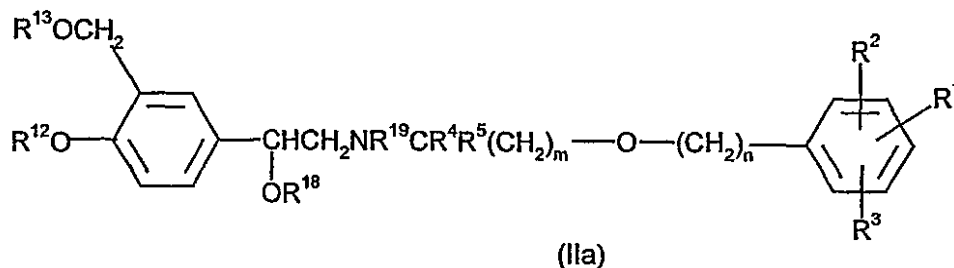
【化 11】



で表されるアミンとの反応、
または

(e)式(IIa):

【化12】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(I)について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素原子または上記保護基を表し、 R^{19} はキラル補助基を表す]

で表される化合物からのキラル補助基の除去を含み、

それに続いて、任意の順番で、以下のステップ：

(i) 場合による、任意の保護基の除去、

(ii) 場合による、エナンチオマー混合物からのエナンチオマーの分離、

(iii) 場合による、生成物の、その塩、溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体への変換

20

を含む、上記方法。

【請求項13】

上記の式(II)、(III)または(XIV)で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フェタノールアミン(phenethanolamine)誘導体、それらの製造方法、それらを含む組成物、ならびに医薬、特に呼吸器疾患の予防および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

30

【0002】

特定のフェタノールアミン化合物は、 β_2 アドレナリン受容体に対する選択的刺激作用を有し、したがって、気管支喘息および関連する障害の治療に用途がある、として当業界で知られている。そこで、GB2140800は、現在そうした医学的症状の治療で臨床的に使用されている4-ヒドロキシ- β_1 -[[[6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ]メチル]-1,3-ベンゼンジメタノール1-ヒドロキシ-2-ナフタネンカルボキシレート(キシナホ酸サルメテロール)を含むフェタノールアミン化合物を記載している。

【0003】

サルメテロールおよび他の市販の β_2 アドレナリン受容体アゴニストは有効な気管支拡張剤ではあるが、作用の最大持続時間が12時間であるため、1日2回の投薬がしばしば必要となる。したがって、 β_2 アドレナリン受容体において強力かつ選択的な刺激作用を有し、有利な作用プロファイルを有する化合物が臨床的に必要とされている。

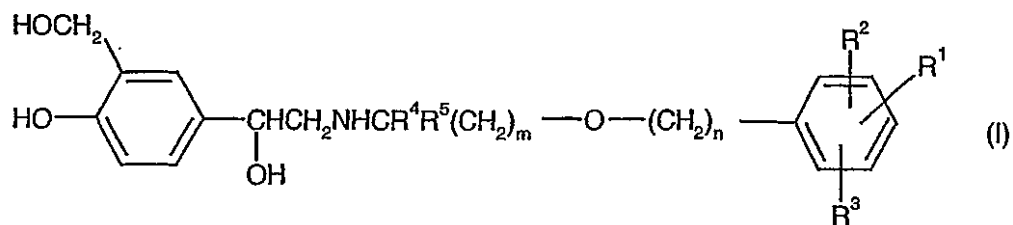
40

【発明の開示】

【0004】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



[式中、

mは、2～8の整数であり、

nは、3～11、好ましくは3～7の整数であり、

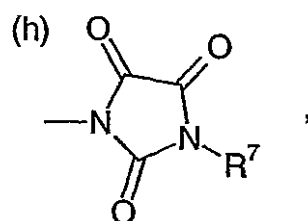
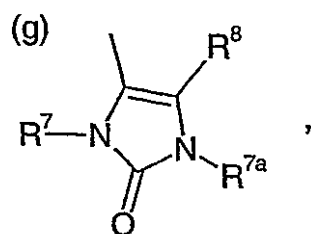
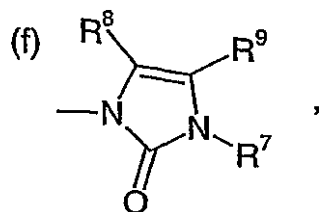
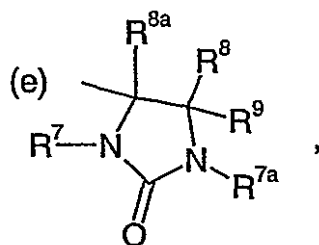
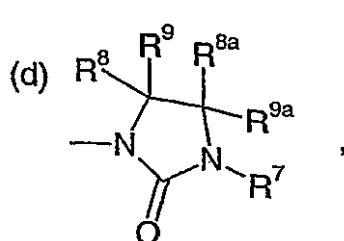
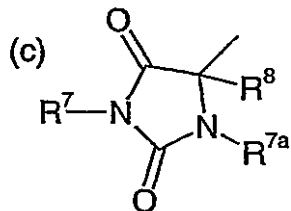
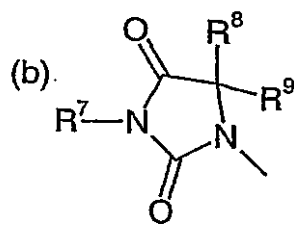
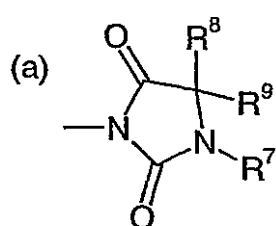
但し、m + nは、5～19、好ましくは5～12であり、

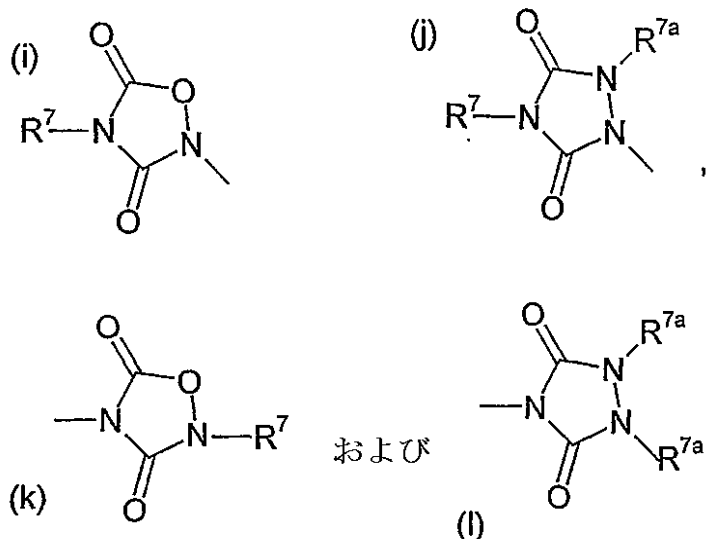
R¹は、-X-R⁶であり、ここで、

Xは、-(CH₂)_p-およびC₂₋₆アルケニレンから選択され、

R⁶は、以下から選択され、

【化2】





10

R^7 および R^{7a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)R^{7b}$ 、 $C(O)NH$ R^{7b} 、フェニル、ナフチル、ヘタリール、およびフェニル (C_{1-4} アルキル)-から選択され、
 そして R^7 および R^{7a} は、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されており、

20

R^{7b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ヘタリール、
 およびフェニル (C_{1-4} アルキル)から選択され、そして R^{7b} は、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NHC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-CO_2H$ 、および $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されており、

R^8 、 R^{8a} 、 R^9 および R^{9a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、
 ナフチル、ヘタリール、フェニル (C_{1-4} アルキル)-、 $-NR^{10a}SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10a}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、および $-CO_2R^{10}$ または $-C(O)NR^{10}R^{11}$ で置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

30

R^{10} 、 R^{10a} および R^{11} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、
 およびフェニル (C_{1-4} アルキル)-から選択され、

p は、0~6、好ましくは 0~4 の整数であり、

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、ハロ、および C_{1-6} ハロアルキル
 から選択され、

R^3 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、
 $-NR^7CONR^7R^{7a}$ 、および $-SO_2NR^aR^b$ から選択され、

ここで、 R^a および R^b は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、
 およびフェニル (C_{1-4} アルキル)から選択されるか、または R^a および R^b は、それらが結
 合している窒素と一緒に、5、6 または 7 員の窒素含有環を形成し、

40

そして、 R^a および R^b は、それぞれ場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキル
 から選択される 1 または 2 個の基で置換されており、

R^4 および R^5 は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され、但し、 R^4 および R^5 にお
 ける炭素原子の合計数は 4 以下である]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供され
 る。

【0005】

X の定義において、アルケニレンという用語は、cis 構造および trans 構造の双方を含む。

好適なアルケニレン基の例としては、 $-CH=CH-$ が挙げられる。

50

【0006】

R³の定義において、R^aおよびR^bが、それらが結合している窒素と一緒にあって、5、6または7員の窒素含有環を形成する場合、「5、6または7員の窒素含有環」という用語は、スルホンアミド窒素原子と、場合により独立して窒素、硫黄および酸素から選ばれる1個または2個の他のヘテロ原子とを含む5、6または7員の飽和または不飽和の環を意味する。そうした環の好適な例としては、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。

【0007】

R⁷の定義において、「ヘタリール」という用語は、チエニル、ピリジルまたはイミダゾリルのような、5または6員のヘテロ芳香族環を意味する。

10

【0008】

式(1)の化合物において、R²およびR³は、好ましくは、それぞれ水素を表わす。

【0009】

式(1)の化合物において、R⁴およびR⁵は、好ましくは、独立して水素およびメチルから選択され、更に好ましくは、R⁴およびR⁵は両者とも水素である。

【0010】

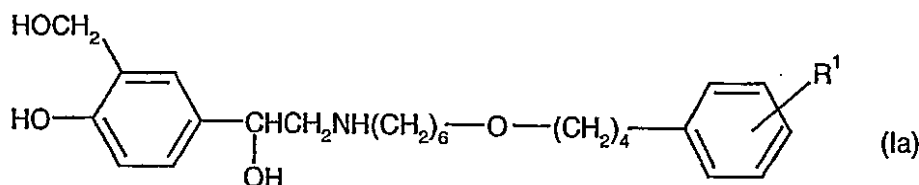
式(1)の化合物において、mは、好適には3、4、5または6であり、nは、好適には3、4、5または6である。好ましくは、mは5であり、好ましくはnは4または5であって、m+nが8、9または10、好ましくは9となるようにする。

20

【0011】

本発明の1つの好ましい態様によれば、式(1a)：

【化3】



30

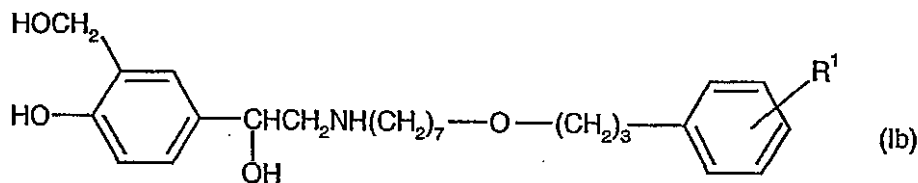
[式中、R¹は、上記で式(1)について定義したとおりである]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0012】

本発明のもう1つの好ましい態様によれば、式(1b)：

【化4】



40

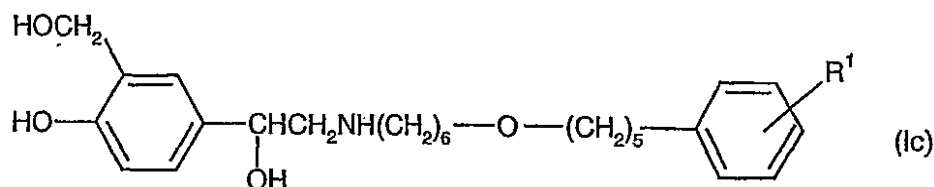
[式中、R¹は、上記で式(1)について定義したとおりである]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

【0013】

本発明の更にもう1つの好ましい態様によれば、式(1c)：

【化5】



[式中、 R^1 は、上記で式(1)について定義したとおりである]

で表される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

10

【 0 0 1 4 】

式(1a)および(1c)の化合物が特に好ましい。

【 0 0 1 5 】

式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物において、基 R^1 は、好ましくは、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ または $-O-(CH_2)_5$ の結合それぞれに対してメタ位に結合されている。

【 0 0 1 6 】

式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物において、基 R^6 は、好ましくは、部分Xに結合しているか、あるいは基 R^6 の環窒素原子の1つを介してフェニル環に直接結合している。有利には、 R^6 は、基(a)、(b)、(d)および(f)から選択される。

【 0 0 1 7 】

式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物において、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 および R^{9a} は、好ましくは全て水素である。

20

【 0 0 1 8 】

特に好ましいものは、 R^6 が基(a)、(b)、(d)および(f)から選択され、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 および R^9 が全て水素である化合物である。

【 0 0 1 9 】

また、 R^6 が基(a)であり、 R^8 が $-NHCONH_2$ を表わす化合物、および R^6 が基(b)であり R^7 が $-CH_2CONH_2$ を表わす化合物も特に好ましい。

【 0 0 2 0 】

本発明は、上記に記載されている特定の好ましい基の全ての組合せを包含すると理解すべきである。

30

【 0 0 2 1 】

式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物は、非対称中心、すなわち以下の基：

【 化 6 】



の炭素原子を含む。本発明には、(S)エナンチオマーおよび(R)エナンチオマーの双方が、実質的に純粋な形態または任意の比率で混合されたものとして含まれる。好ましくは、本発明の化合物は、(R)エナンチオマーの形態である。

40

【 0 0 2 2 】

同様に、 R^4 および R^5 が異なる基である場合、それらが結合している炭素原子は非対称中心であり、本発明は、この中心に対する(S)エナンチオマーおよび(R)エナンチオマーの双方を、実質的に純粋な形態または任意の比率で混合されたものとして含む。

【 0 0 2 3 】

したがって、式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物は、全てのエナンチオマーおよびジアステレオアイソマー、ならびにそれらの任意の比率の混合物を含む。

【 0 0 2 4 】

本発明の好ましい化合物としては、以下のものが挙げられる：

50

[illegible]

10

20

30

40

50

N-{1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}尿素、

3-ベンジル-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、
{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} 10

2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミド、

1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

1-ベンジル-3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、および 20

4-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン、
ならびに、それらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体。

【0025】

本発明の特に好ましい化合物としては、次のものが挙げられる：

3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-[3-(4-{[6-((2S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、 30

3-[3-(4-{[6-((2R/S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミドアセテート、

N-{1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}尿素アセテート、

3-[3-(5-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート、 40

ならびに、それらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体。

【0026】

特に好ましいものは、3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、ならびにその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体である。

【0027】

医薬における使用に適する式(I)、(Ia)、(Ib)および(Ic)の化合物の塩および溶媒和物は、対イオンまたは会合する溶媒が薬学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容 50

されない対イオンまたは会合する溶媒を有する塩および溶媒和物は、例えば他の式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体の製造における中間体としての使用されるために、本発明の範囲に包含される。

【0028】

「生理学的に機能性の誘導体」という用語は、式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の遊離型の化合物と、例えば体内でそれらに変換可能であることによって、同じ生理学的機能を有する、式(1)、(1a)、(1b)または(1c)の化合物の化学的誘導体とを意味する。本発明によれば、生理学的に機能性の誘導体の例としてはエステルが含まれる。

【0029】

本発明による好適な塩としては、有機および無機の酸または塩基と形成されるものが含まれる。薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アリールスルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸またはナフタレンジスルホン酸）、サリチル酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、ケイ皮酸、置換ケイ皮酸（例えば、4-メチルおよび4-メトキシケイ皮酸などの、フェニル、メチル、メトキシ、またはハロ置換ケイ皮酸）、アスコルビン酸、オレイン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸（例えば、1-または3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸）、ナフタレンアクリル酸（例えば、ナフタレン-2-アクリル酸）、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-または4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-フェニル安息香酸、ベンゼンアクリル酸（例えば1,4-ベンゼンジアクリル酸）およびイセチオン酸から形成されるものが挙げられる。薬学的に許容される塩基の塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウムやカリウムの塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムやマグネシウムの塩）、ならびに有機塩基の塩（例えばジシクロヘキシルアミンやN-メチル-D-グルカミンの塩）が挙げられる。

10

20

【0030】

式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物の薬学的に許容されるエステルにおいては、水酸基が C_{1-6} アルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキルまたはアミノ酸エステルに変換されていてもよい。

30

【0031】

上記で述べたように、式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物は、後記で記載しているようなヒト アドレナリン受容体でトランスフェクトした細胞系からの機能性遺伝子またはレポーター遺伝子の読み出しを用いて実証されるように、選択的な α_2 アドレナリン受容体アゴニストである。また、本発明による化合物には、長い作用持続時間と迅速な作用の発現とを兼ね備える見込みもある。更に、特定の化合物は、動物モデルにおいて、既存の長期作用型 α_2 アゴニスト気管拡張剤と比較して向上した治療指数を示している。したがって、本発明の化合物は、1日1回の投与に適する可能性がある。

【0032】

したがって、式(1)、(1a)、(1b)および(1c)の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体には、選択的 α_2 アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状の予防および治療に用途がある。そうした症状としては、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（例えば慢性および喘息様気管支炎、気腫）、気道感染症および上部気道疾患などの可逆性気道閉塞に関連する疾患が挙げられる。

40

【0033】

治療可能な他の症状としては、早産、鬱病、鬱血性心不全、皮膚疾患（例えば炎症性、アレルギー性、乾癬性および増殖性皮膚疾患）、消化の酸性度を低下させることが望ましい症状（例えば消化性および胃部の潰瘍形成）、ならびに筋肉消耗病が挙げられる。

【0034】

50

したがって、本発明は、ヒトなどの哺乳動物における、選択的 β_2 アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状を予防または治療するための方法であって、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の治療上有効量を投与することを含む該方法を提供する。特に、本発明は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気道感染症または上部気道疾患などの可逆性気道閉塞に関連する疾患を予防または治療するためのかかる方法を提供する。更に別の態様において、本発明は、早産、鬱病、鬱血性心不全、皮膚疾患(例えば炎症性、アレルギー性、乾癬性および増殖性皮膚疾患)、消化の酸性度を低下させることが望ましい症状(例えば消化性および胃部の潰瘍形成)または筋肉消耗病から選択される臨床的症状を予防または治療するためのかかる方法を提供する。

10

【0035】

また、別のものとして、ヒトなどの哺乳動物における、医学的治療において使用するための、特に選択的 β_2 アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状の予防または治療に使用するための、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気道感染症または上部気道疾患などの可逆性気道閉塞に関連する疾患を予防または治療するための、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。更なる態様において、早産、鬱病、鬱血性心不全、皮膚疾患(例えば炎症性、アレルギー性、乾癬性および増殖性皮膚疾患)、消化の酸性度を低下させることが望ましい症状(例えば消化性および胃部の潰瘍形成)または筋肉消耗病から選択される臨床的症状を予防または治療するための、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

20

【0036】

また、本発明は、選択的 β_2 アドレナリン受容体アゴニストの適用がある臨床的症状、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気道感染症または上部気道疾患などの可逆性気道閉塞に関連する疾患を予防または治療するための医薬の製造における、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の使用を提供する。更なる態様において、早産、鬱病、鬱血性心不全、皮膚疾患(例えば炎症性、アレルギー性、乾癬性および増殖性皮膚疾患)、消化の酸性度を低下させることが望ましい症状(例えば消化性および胃部の潰瘍形成)または筋肉消耗病から選択される臨床的症状を予防または治療するための医薬の製造における、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体が提供される。

30

【0037】

勿論、治療効果を達成するのに必要な式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の量は、その特定の化合物、投与経路、治療下にある被験者、および治療する特定の障害もしくは疾患に応じて異なる。本発明の化合物は、0.0005mg~10mg、好ましくは0.005mg~0.5mgの用量で吸入により投与できる。ヒト成人についての用量範囲は、一般に0.0005mg~100mg/日、好ましくは0.01mg~1mg/日である。

40

【0038】

式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体は、単独で投与することが可能であるが、それを医薬製剤とすることが好ましい。

【0039】

したがって、本発明は更に、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体、および薬学的に許容される担体または添加剤、ならびに場合により1種または2種のさらに別の治療成分を含む医薬製剤を提供する。

50

【0040】

以下において、「活性成分」という用語は、式(1)、(1a)、(1b)もしくは(1c)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を意味する。

【0041】

製剤としては、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内および関節内を含む）、吸入（種々のタイプの定量圧縮エアロゾル、ネブライザーまたは通気器により生じさせることができる粒子状微粉末またはミストを含む）、直腸および局所（皮膚、口腔内、舌下および、眼内を含む）の投与に適するものが挙げられるが、最も好適な経路は、例えばレシピエントの症状および障害に応じて決まると思われる。製剤は、好都合には、単位剤形とすることができ、薬学の技術分野において周知の方法のいずれによっても調製可能である。全ての方法は、活性成分を1種以上の補助成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体もしくは微粉碎された固形担体もしくはそれらの両者と均一かつ完全に結合させ、次に必要であればその生成物を目的の製剤へと成形することにより調製される。

10

【0042】

経口投与に適する本発明の製剤は、それぞれが所定量の活性成分を含んでいるカプセル剤、カシエ剤または錠剤などのバラになっている単位；粉剤または顆粒剤；水性液体または非水性液体中の溶液剤または懸濁剤；あるいは水中油型の液状エマルジョンまたは油中水型の液状エマルジョンとすることができる。また、活性成分は、ボーラス剤、舐剤またはペースト剤としてもよい。

20

【0043】

錠剤は、場合によっては1種以上の補助成分と共に、圧縮または成形することにより製造できる。圧縮型錠剤は、適当な装置内で、自由流動性の形態（例えば粉末または顆粒）の活性成分を、場合によっては結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、滑沢剤、界面活性剤または分散剤と混合して圧縮することにより調製できる。成形型錠剤は、適切な装置内で、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化した化合物の混合物を成形することにより製造できる。この錠剤は、場合により、コーティングしたり刻み目を入れることができ、その中の活性成分の徐放もしくは制御放出をもたらすように製剤化することもできる。

【0044】

非経口投与のための製剤としては、抗酸化剤、緩衝化剤、静菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質を含んでもよい水性および非水性の無菌注射溶液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の無菌懸濁液が挙げられる。この製剤は、単回投与用または複数回投与用の容器、例えば密閉したアンプルやバイアルに入れることもできるし、使用直前に無菌の液状担体（例えば生理食塩水または注射用の水）を添加するだけですむフリーズドライ（凍結乾燥）の状態で保存することもできる。用時調合注射溶液および懸濁液は、先に記載した種類の無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製できる。

30

【0045】

吸入により肺へ局所送達するための乾燥粉末組成物は、吸入器または通気器で使用するための、例えば、ゼラチンなどのカプセルおよびカートリッジの中、またはラミネート被覆アルミニウム箔などのプリスターの中に入れたものとすることができる。製剤は通常、本発明の化合物の吸入用粉末ミックスと、乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤（担体物質）とを含む。乳糖の使用が好ましい。個々のカプセルまたはカートリッジは一般に、20 μ g ~ 10mgの式(1)の化合物を、場合により別の治療活性成分と組み合わせて含むことができる。あるいはまた、本発明の化合物は、添加剤を含まないものとしてもよい。製剤のパッケージングは、単回投与または多数回投与の送達に適するものとしてすることができる。多数回投与送達の場合、製剤は、前もって計量されているものでもよいし（例えばDiskus（GB2242134を参照）またはDiskhaler（GB2178965、2129691、2169265を参照）におけるようなもの）、あるいは使用に際して計量しながら供給されるものでもよい（例えば、Tu

40

50

rbuhaler (EP69715を参照)におけるようなもの)。単回投与用の装置の一例はロタハラ (Rotahaler)である (GB2064336を参照)。Diskusの吸入装置は、複数の窪みがその長軸に沿って間隔をあけて配置されているベースシートと、それに対して気密的にしかし剥離可能に封着されて複数の収容部を画定する覆いシートとから形成される、長く伸びたストリップからなり、それぞれの収容部の内部には式(1)の化合物を(好ましくは乳糖と組み合わせて)含有する吸入可能製剤が入っている。好ましくは、そのストリップは、巻き上げてロールにするのに十分に可撓性である。覆いシートおよびベースシートは、好ましくは、互いに封着されていない引出端部を有し、その引出端部の少なくとも一方は巻取手段に取り付けられるように構成されている。また、好ましくは、ベースシートと覆いシートとの気密性の封着は、それらの幅全体に及んでいる。覆いシートは、好ましくは、ベースシートから、そのベースシートの第1の端部から長軸方向に向かって剥離することができる。

10

【0046】

吸入により肺へ局所送達するためのスプレー組成物は、例えば、水性の溶液もしくは懸濁液として、または適切な液化噴射剤の使用により加圧式パック(例えば定量噴霧式吸入器)から送達されるエアロゾルとして製剤化できる。吸入に適するエアロゾル組成物は、懸濁液または溶液とすることができ、通常は式(1)の化合物(場合によっては別の治療活性成分と組み合わせて)と適切な噴射剤(例えばフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物、特にジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンなどのヒドロフルオロアルカン類、特に1, 1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはそれらの混合物)とを含んでいる。二酸化炭素または他の適切な気体もまた、噴射剤として使用可能である。エアロゾル組成物は、添加剤を含まないものであってもよいし、あるいは場合により、界面活性剤(例えばオレイン酸またはレシチン)や共溶媒(例えばエタノール)などの当業界で周知の更に別の製剤用添加剤を含んでいてもよい。加圧式製剤は、一般に、バルブ(例えば定量バルブ)で閉じられ、マウスピースを備えるアクチュエーターに取り付けられているキャニスター(例えばアルミニウム製キャニスター)内で保持される。

20

【0047】

吸入により投与するための医薬は、望ましくは、粒径が制御されている。気管支系へ吸入する場合の最適粒径は、通常は1~10 μm 、好ましくは2~5 μm である。大きさが20 μm を超える粒子は、末梢気道に到達するよう吸入される場合には、概して大き過ぎる。これらの粒径を達成するために、製造される活性成分の粒子は、慣用の手段により(例えば微細化により)小さくすることができる。目的とする画分は、空気分粒(air classification)または篩かけにより分離することができる。好ましくは、粒子は結晶性である。乳糖のような賦形剤が用いられる場合、一般に、その賦形剤の粒径は、本発明に含まれる吸入される医薬よりもずっと大きくなる。賦形剤が乳糖である場合、典型的にはそれを粉碎乳糖とし、乳糖粒子の85%以下が60~90 μm のMMDを有し、15%以上が15 μm 未満のMMDを有することになる。

30

【0048】

鼻腔内スプレー剤は、水性または非水性の媒体を用い、増粘剤、pHを調整するための緩衝塩または酸もしくはアルカリ、等張性調整剤、または抗酸化剤などの物質を添加して製剤化できる。

40

【0049】

霧状化(nebulation)により吸入させるための液剤は、水性の媒体を用い、酸もしくはアルカリ、緩衝塩、等張性調整剤または抗菌剤などの物質を添加して製剤化できる。それらは、濾過またはオートクレーブ内での加熱により滅菌されていてもよいし、非滅菌生成物としてもよい。

【0050】

直腸投与用の製剤は、カカオ脂またはポリエチレングリコールのような通常の担体を含む坐剤とすることができる。

50

【 0 0 5 1 】

口部における（例えば口腔内または舌下での）局所投与用の製剤としては、風味付けした基剤（ショ糖およびアカシアもしくはトラガカント）中に活性成分を含むロゼンジ剤、基剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖、アカシアなど）中に活性成分を含む香剤が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

好ましい単回投与製剤は、活性成分の上記で述べたような有効用量またはその適当な一部を含むものである。

【 0 0 5 3 】

本発明の製剤は、特に上記で述べた成分に加えて、問題の製剤のタイプに関連する当業界で慣用の他の薬剤を含むことができると理解すべきであり、例えば、経口投与に適するものとしては矯味矯臭剤を挙げることができる。

【 0 0 5 4 】

本発明による化合物および医薬製剤は、例えば抗炎症剤、抗コリン作用剤（特に M_1 、 M_2 、 M_1 / M_2 または M_3 受容体アンタゴニスト）、他の β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染剤（例えば抗生物質もしくは抗ウイルス剤）または抗ヒスタミン剤から選択される1種以上の他の治療剤と組み合わせて使用できるか、あるいはそうした他の治療剤を含むことができる。したがって、本発明は、更に別の態様において、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、例えば抗炎症剤（例えばコルチコステロイドもしくはNSAID）、抗コリン作用剤、他の β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染剤（例えば抗生物質もしくは抗ウイルス剤）または抗ヒスタミン剤から選択される1種以上の他の治療活性薬剤と共に含んでなる組合せを提供する。好ましいものは、式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、コルチコステロイドおよび/または抗コリン作用剤および/またはPDE-4阻害剤と共に含んでなる組合せである。好ましい組合せは、1種以上の他の治療薬剤を含むものである。

【 0 0 5 5 】

当業者であれば、その治療成分の活性および/または安定性および/または物理的特性（例えば溶解性）を最適化するために、適宜、他の治療成分（単数/複数）を塩（例えばアルカリ金属塩もしくはアミン塩として、または酸付加塩として）またはプロドラッグの形態で、あるいはエステル（例えば低級アルキルエステル）、溶媒和物（例えば水和物）として使用することが可能であることが明らかであろう。また、治療成分は、適宜、光学的に純粋な形態で使用可能であることも明らかであろう。

【 0 0 5 6 】

好適な抗炎症剤としては、コルチコステロイドおよびNSAIDが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用可能な好適なコルチコステロイドは、経口用および吸入型のコルチコステロイド、および抗炎症活性を有するそれらのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、ベクロメタゾンエステル（例えば17-プロピオン酸エステルまたは17,21-ジプロピオン酸エステル）、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル（例えばフロニ酸エステル）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド（rofleponide）、シクレソニド、プロピオン酸ブチキソコート（butixocort propionate）、RPR-106541およびST-126が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、および6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11- 50

ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルが挙げられ、更に好ましくは6,9 -ジフルオロ-17 -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルである。

【0057】

好適なNSAIDとしては、クロモリン酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤 (例えばテオフィリン、PDE4阻害剤または混合型PDE3/PDE4阻害剤)、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成の阻害剤、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエステラーゼの阻害剤、 β -2インテグリンアンタゴニスト、およびアデノシン受容体アゴニストもしくはアンタゴニスト (例えばアデノシン2aアゴニスト)、サイトカインアンタゴニスト (例えばケモカインアンタゴニスト) またはサイトカイン合成の阻害剤が挙げられる。好適な他の β_2 アドレナリン受容体アゴニストとしては、サルメテロール (例えばキシナホ酸塩として)、サルブタモール (例えばサルフェートまたは遊離塩基として)、ホルモテロール (例えばフマル酸塩として)、フェノテロールまたはテルブタリン、ならびにそれらの塩が挙げられる。

10

【0058】

特に関心が持たれるのは、ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤または混合型PDE3/PDE4阻害剤と組み合わせた式(I)の化合物の使用である。本発明のこの態様において有用なPDE4特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害することが知られているか、またはPDE4阻害剤として作用することが見出されており、専らPDE4阻害剤であるいずれかの化合物であり、PDEファミリーの他のメンバーを阻害する化合物でもPDE4でもない。一般に、 IC_{50} 比 (ロリプラムを高親和性で結合するPDE4触媒形態についての IC_{50} を、ロリプラムを低親和性で結合する形態についての IC_{50} で除算したもの) が約0.1以上であるPDE4阻害剤を使用することが好ましい。この開示の目的のために、RおよびSロリプラムを低親和性で結合するcAMP触媒部位が「低親和性」結合部位 (LPDE4) であることが実証され、ロリプラムを高親和性で結合するこの触媒部位の他の形態が「高親和性」結合部位 (HPDE4) であることが実証されている。この「HPDE4」という用語は、ヒトPDE4を意味するのに使用される「hPDE4」という用語と混同してはならない。

20

【0059】

[3H]-ロリプラム結合アッセイを確立・確証するために、初期実験を行ってもよい。この研究の詳細は、以下に詳細に記載されている「結合アッセイ」に示してある。

30

【0060】

ホスホジエステラーゼおよびロリプラム結合アッセイ アッセイ方法1A

単離されたヒト単球のPDE4およびhrPDE (ヒト組換えPDE4) は、主に低親和性形態で存在することが示された。したがって、低親和性形態のPDE4に対する試験化合物の活性は、基質として $1\mu M$ の[3H]cAMPを用いるPDE4触媒活性のための標準的アッセイ (Torphyら, J. of Biol. Chem., 第267巻, No.3 pp1798-1804, 1992) を用いて評価できる。

【0061】

ラット脳の高速上清をタンパク質供給源として用い、[3H]-ロリプラムの2つのエナンチオマーを比活性が25.6Ci/mmolとなるように調製した。標準的なアッセイ条件は、公表されている手順に、PDEアッセイと同一となるように修正を加えたものである。但し、最後のcAMPは次のようにした: 50mM TrisHCl (pH7.5)、5mM MgCl₂、50 μM 5'-AMPおよび1nMの[3H]-ロリプラム (Torphyら, J. of Biol. Chem., 第267巻, No. 3 pp1798-1804, 1992)。アッセイは、30℃にて1時間実施した。反応を停止させ、Brandel細胞回収装置を用いて結合リガンドを遊離リガンドから分離させた。高親和性結合部位についての競合を、[3H]-cAMPを存在させない以外は低親和性PDE活性の測定に用いたものと同じの条件下で評価した。

40

【0062】

アッセイ方法1B

ホスホジエステラーゼ活性の測定

50

PDE活性は、 $[^3\text{H}]$ cAMP SPAまたは $[^3\text{H}]$ cGMP SPA酵素アッセイを用いて、供給元 (Amersham Life Sciences) により記載されているようにしてアッセイを行った。反応は、96ウェルプレート内で、室温にて、(最終濃度で) 50mM Tris-HCl、pH7.5、8.3mM MgCl_2 、1.7mM EGTA、 $[^3\text{H}]$ cAMPもしくは $[^3\text{H}]$ cGMP (約2000dpm/pmol)、酵素、および各種濃度の阻害剤を含有する0.1mlの反応緩衝液中で行った。アッセイは1時間進行させ、硫酸亜鉛の存在下で50 μ lのSPAケイ酸イットリウムビーズを添加することにより停止させた。プレートを振盪し、室温で20分間静置した。放射標識した生成物の形成をシンチレーションスペクトロメトリーにより評価した。

【0063】

$[^3\text{H}]$ R-ロリプラム結合アッセイ

$[^3\text{H}]$ R-ロリプラム結合アッセイは、Schneiderとその共同研究者の方法 (Nicholsonら, Trends Pharmacol. Sci., 第12巻, pp.19-27 (1991)およびMcHaleら, Mol. Pharmacol., 第39巻, 109-113 (1991)を参照)の改変法により実施した。R-ロリプラムはPDE4の触媒部位へ結合する (Torphyら, Mol. Pharmacol., 第39巻, pp. 376-384 (1991)を参照)。したがって、 $[^3\text{H}]$ R-ロリプラム結合について競合させることにより、未標識の競合物質のPDE4阻害剤としての有効性が独立に確認できる。アッセイは、(最終濃度で) 50mM Tris-HCl、pH7.5、5mM MgCl_2 、0.05% ウシ血清アルブミン、2nM $[^3\text{H}]$ R-ロリプラム (5.7×10^4 dpm/pmol) および各種濃度の非放射標識阻害剤を含有する0.5 μ lの緩衝液中で、30 にて1時間行った。反応は、2.5mlの氷冷した反応緩衝液 ($[^3\text{H}]$ -R-ロリプラムを含有しないもの)の添加の添加により停止させ、0.3%のポリエチレンイミンに浸漬しておいたWhatman GF/B濾紙による急速な真空濾過 (Brandel Cell Harvester) を行った。濾紙を、さらなる7.5mlの冷緩衝液で洗浄し、乾燥し、液体シンチレーションスペクトロメトリーによりカウントした。

【0064】

本発明における使用に好ましいPDE4阻害剤は、有益な治療可能比を有する化合物、すなわち、この酵素がロリプラムを低親和性で結合する形態である場合に専らcAMP触媒活性を阻害して、それによりロリプラムを高親和性で結合する形態の阻害に明らかに関連する副作用を低減する化合物である。つまり、これは、好ましい化合物は約0.1以上の IC_{50} 比 (ロリプラムを高親和性で結合するPDE4触媒形態についての IC_{50} を、ロリプラムを低親和性で結合する形態についての IC_{50} で除算したもの)を有する、ということである。

【0065】

この基準の更に厳密なものは、 IC_{50} 比を、1nMの $[^3\text{H}]$ R-ロリプラムの、ロリプラムを高親和性で結合する形態のPDE4への結合の競合についての IC_{50} 値と、基質として1 μ Mの $[^3\text{H}]$ -cAMPを用いた場合の、ロリプラムを低親和性で結合する形態のPDE4の触媒活性の阻害についての IC_{50} 値との比とし、この場合に、PDE4阻害剤が約0.1以上の IC_{50} 比を有している、ということである。

【0066】

有用なPDE4阻害剤の例は、以下のものである。

【0067】

(R)-(+) -1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、
 (R)-(+) -1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、
 3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、
 cis4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、
 cis-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、
 (R)-(+) -エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデ

10

20

30

40

50

ン]アセテート、および

(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート。

【0068】

最も好ましいのは、0.5より高い IC_{50} 比を有するPDE4阻害剤であり、特に1.0より高い比を有する化合物である。好ましい化合物は、cis 4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびcis-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]である。これらは、主に低親和性結合部位に結合し、0.1以上の IC_{50} 比を有する化合物の例である。

10

【0069】

関心が持たれる他の化合物としては、以下のものが挙げられる。

【0070】

米国特許第5,552,438号(1996年9月3日発行)で述べられている化合物(この特許およびそれが開示する化合物は、参照により全体が本明細書に組み込まれる)。米国特許第5,552,438号に開示されている特に関心が持たれる化合物は、cis-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロマラスト(cilomast))としても知られる)およびその塩、エステル、プロドラッグまたは天然の形態である。

20

【0071】

Asta Medica製のAWD-12-281(Hofgen, N.ら, 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS参照No. 247584020-9); NCS-613 (INSERM)と命名されている9-ベンジルアデニン誘導体; Chiroscience and Schering-Plough製のD-4418; CI-1018 (PD-168787)として同定されPfizerに帰属しているベンゾジアゼピンPDE4阻害剤; W099/16766において協和発酵により開示されているベンゾジオキソール誘導体; 協和発酵製のK-34; Napp製のV-11294A (Landells, L.J.ら, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); Byk-Gulden製のロフルラスト(CAS参照No 162401-32-3)およびフトラジノン(W099/47505、この開示内容は参照により本明細書に組み込まれる); Byk-Gulden(現在のAltana)により製造および公表されている混合型PDE3/PDE4阻害剤であるプマフェントリン(Pumafentrine)、すなわち(-)-p-[(4aR⁺, 10bS⁺)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド; Almirall-Prodesfarmaにより開発中であるアロフィリン(arofylline); Vemalis製のVM554/UM565; またはT-440(田辺製薬; Fuji, K.ら, J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)およびT2585。

30

【0072】

他の可能性のあるPDE-4阻害剤および混合型PDE3/PDE4阻害剤としては、W001/13953(その開示内容は参照により本明細書に組み込まれる)に掲載されているものが挙げられる。

【0073】

好適な抗コリン作用剤は、ムスカリン受容体に対しアンタゴニストとして作用する化合物、特にM₁およびM₂受容体のアンタゴニストである化合物である。代表的な化合物としては、アトロピン、スコポラミン、ホマトリピン、ヒオシアミンなどにより例示されるようなベラドンナ(オオカミナスビ)植物のアルカロイドが挙げられる。これらの化合物は通常は塩の形態で投与され、第三級アミンである。これらの薬物(特に塩の形態)は、幾つかの商業的供給元から容易に入手可能であるか、あるいは文献データから製造または調製が可能であり、すなわち次のとおりである:

40

アトロピン - CAS-51-55-8またはCAS-51-48-1(無水物の形態)、硫酸アトロピン - CAS-5908-99-6; 酸化アトロピン - CAS-4438-22-6またはそのHCl塩 - CAS-4574-60-1および硝酸メチルアトロピン - CAS-52-88-0。

50

ホマトロピン - CAS-87-00-3、臭化水素酸塩 - CAS-51-56-9、臭化メチル塩 - CAS-80-49-9。

【 0 0 7 4 】

ヒオスシアミン (d, l) - CAS-101-31-5、臭化水素酸塩 - CAS-306-03-6および硫酸塩 - CAS-6835-16-1。

スコボラミン - CAS-51-34-3、臭化水素酸塩 - CAS-6533-68-2、臭化メチル塩 - CAS-155-41-9。

【 0 0 7 5 】

好ましい抗コリン作用剤としては、アトロベント (Atrovent) という名称で販売されているイプラトロピウム (例えば臭化物として)、オキシトロピウム (例えば臭化物として) およびチオトロピウム (臭化物として) (CAS-139404-48-1) が挙げられる。また、関心が持たれるのは次のものである：メタンテリン (CAS-53-46-3)、臭化プロパンテリン (CAS-50-34-9)、アニソトロピンメチルプロミドもしくはバルピン (Valpin) 50 (CAS- 80-50-2)、クリジニウム (clidinium) プロミド (クアルザン (Quarzan)、CAS-3485-62-9)、コピロレート (copyrrolate) (Robinul)、ヨウ化イソプロパミド (CAS-71-81-8)、臭化メペンゾラート (米国特許第2,918,408号)、塩化トリジヘキセチル (パチロン (Pathilone)、CAS-4310-35-4)、およびメチル硫酸ヘキソシクリウム (hexocyclium methylsulfate) (トラル (Tral)、CAS-115-63-9) である。また、塩酸シクロペントレート (CAS-5870-29-1)、トロピカミド (CAS-1508-75-4)、塩酸トリヘキシフェニジル (CAS-144-11-6)、ピレンゼピン (CAS-29868-97-1)、テレンゼピン (CAS-80880-90-9)、AF-DX 116またはメトクトラミン、ならびに W0 01/04118 (この開示内容は参照により本明細書に組み込まれる) に開示されている化合物も参照されたい。

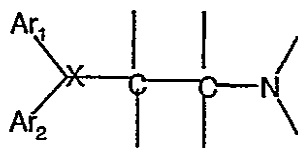
10

20

【 0 0 7 6 】

好適な抗ヒスタミン剤 (H_1 受容体アンタゴニストとしても知られる) としては、 H_1 受容体を阻害することが知られ、ヒトにおける使用に安全である多くのアンタゴニストのうちの任意の1種以上が挙げられる。全てのものが可逆性であり、ヒスタミンと H_1 受容体との相互作用を競合的に阻害する。これらの阻害剤の多くは、殆どが第一世代のアンタゴニストであり、以下の式で表わすことができるコア構造を有する。

【 化 7 】



30

この一般化されている構造は、一般的に入手可能な3つのタイプの抗ヒスタミン剤：エタノールアミン、エチレンジアミン、およびアルキルアミン、を表わしている。更に、他の第一世代の抗ヒスタミン剤としては、ピペリジンおよびフェノチアジンをベースとしていることを特徴とするものが挙げられる。非鎮痛性である第二世代のアンタゴニストは、それらがコアであるエチレン基 (アルキルアミン) を保持しているか、あるいはピペリジン (piperazine) もしくはピペリジン (piperidine) を有する第三級アミン群に似ている、ということにより、同様の構造 - 活性関係を有している。代表的なアンタゴニストは以下のものである。

40

【 0 0 7 7 】

エタノールアミン類：マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸ジフェンヒドラミン、およびジメンヒドリナート。

エチレンジアミン類：ピリラミンアムレート (pyrilamine amleate)、トリペレナミン HCl、およびクエン酸トリペレナミン。

アルキルアミン類： クロルフェニラミンおよびその塩 (例えばマレイン酸塩)、ならびにアクリバスチン (acrivastine)。

ピペラジン類：ヒドロキシジン HCl、パモ酸ヒドロキシジン、シクリジン HCl、乳酸シクリ

50

ジン、メクリジンHCl、およびセチリジンHCl。

ピペリジン類：アステミゾール、レボカバスチンHCl、ロラタジンもしくはそのデスカルボエトキシ（descarboethoxy）類似体、およびテルフェナジンおよびフェキソフェナジンの塩酸塩または他の薬学的に許容される塩。

【0078】

塩酸アゼラスチンは、PDE4阻害剤と組み合わせて使用可能な、更に別のH₁受容体アンタゴニストである。

【0079】

好ましい抗ヒスタミン剤の例としては、メタピリレンおよびロラタジンが挙げられる。

【0080】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、PDE4阻害剤と共に含んでなる組合せを提供する。

【0081】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、コルチコステロイドと共に含んでなる組合せを提供する。

【0082】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、抗コリン作用剤と共に含んでなる組合せを提供する。

【0083】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、抗ヒスタミン剤と共に含んでなる組合せを提供する。

【0084】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、PDE4阻害剤およびコルチコステロイドと共に含んでなる組合せを提供する。

【0085】

したがって、本発明は、更に別の態様において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体を、抗コリン作用剤およびPDE4阻害剤と共に含んでなる組合せを提供する。

【0086】

上記で述べた組合せは、好都合には、医薬製剤の形態で使用するものとすることができ、したがって、上記で定義したような組合せを生理学的に許容される希釈剤もしくは担体と共に含んでなる医薬製剤は、本発明の更なる態様となる。

【0087】

そのような組合せの個々の化合物は、別々の医薬製剤または組合せ医薬製剤として逐次または同時に投与できる。既知の治療剤の適切な用量は、当業者であれば容易に判るであろう。

【0088】

本発明の更に別の態様によれば、式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能性の誘導体の製造方法であって、後記で定義されるプロセス(a)、(b)、(c)、(d)または(e)に続いて、任意の順番で、以下の工程：

(i) 場合による、任意の保護基の除去、

(ii) 場合による、エナンチオマー混合物からのエナンチオマーの分離、

(iii) 場合による、生成物の、それに対応する塩、溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体への変換

を含む上記方法が提供される。

10

20

30

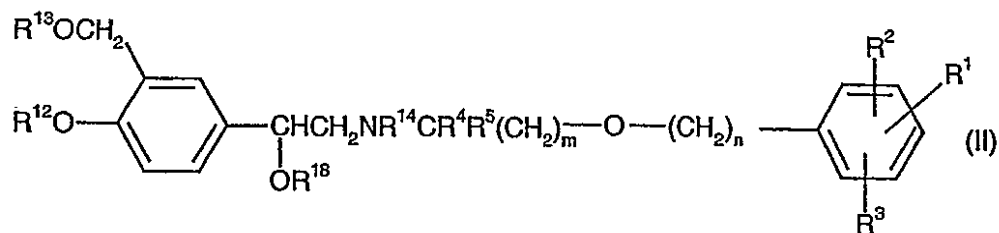
40

50

【0089】

1つの一般的プロセス(a)において、式(I)、(Ia)、(Ib)もしくは(Ic)の化合物は、保護された中間体、例えば、式(II)：

【化8】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、および n は、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、水素または保護基であるが、但し、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} のうちの少なくとも1つは保護基であり、 R^{18} は水素または保護基のいずれかである]

で表されるもの、またはその塩もしくは溶媒和物の脱保護により得ることができる。

【0090】

好適な保護基は、Theodora W GreeneおよびPeter G M Wutsによる「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版 (John Wiley & Sons, 1999) に記載されているものなどの、いずれかの慣用の保護基である。 R^{12} および R^{13} で表わされる好適なヒドロキシル保護基の例は、酢酸エステルなどのエステル、ベンジル、ジフェニルメチルもしくはトリフェニルメチルなどのアラルキル基、およびテトラヒドロピラニルである。

20

【0091】

R^{14} で表わされる好適なアミノ保護基の例としては、ベンジル、 α -メチルベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ならびにトリクロロアセチルまたはトリフルオロアセチルなどのアシル基である。

【0092】

当業者であれば理解されることであるが、そのような保護基の使用には、他の基の存在下における1つの基の選択的除去を容易にし、したがって1つのアミノ官能基もしくはヒドロキシル官能基の選択的官能基化を可能にするための、式(II)の化合物における基の直交保護 (orthogonal protection) が含まれ得る。例えば、 $-\text{CH}(\text{OH})$ 基は、トリエチルシリルなどのトリアルキルシリル基を用いて、 $-\text{CH}(\text{OR}^{18})$ として直交に保護される。また、当業者であれば、Theodora W GreeneおよびPeter G M Wuts (上記を参照) に記載されているような慣用の手段により利用可能な他の直交保護戦略も判るであろう。

30

【0093】

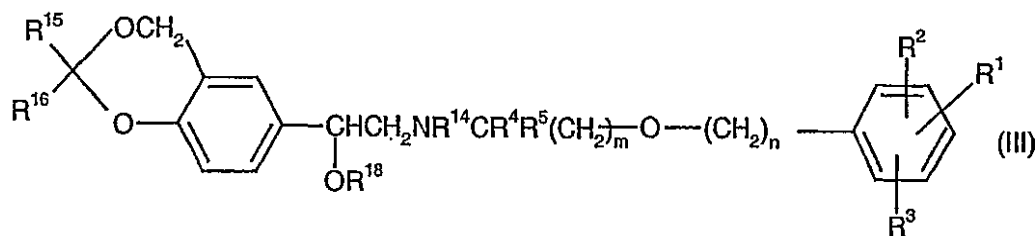
式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物を得るための脱保護は、慣用の技法を用いて行うことができる。したがって、例えば、 R^{12} 、 R^{13} および/または R^{14} がアラルキル基である場合、これは、金属触媒 (例えばパラジウム担持炭素) の存在下での水素化分解により切断できる。

40

【0094】

R^{12} および/または R^{13} がテトラヒドロピラニルである場合、これは、酸性条件下での加水分解により切断できる。 R^{14} で表わされるアシル基は、例えば水酸化ナトリウムなどの塩基を用いる加水分解により除去できるか、あるいはトリクロロエトキシカルボニルのような基は、例えば亜鉛および酢酸による還元によって除去できる。他の脱保護法は、Theodora W GreeneおよびPeter G M Wuts (上記を参照) に見ることができる。プロセス(a)の1つの特定の実施形態では、 R^{12} および R^{13} は、一緒になって、式(III)：

【化9】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{14} 、 R^{18} 、 m 、および n は、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物について定義したとおりであり、 R^{15} および R^{16} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはアリールから選択される]

で表わされる化合物、またはその塩もしくは溶媒和物におけるような保護基を表わすことができる。1つの好ましい態様では、 R^{15} および R^{16} は両者ともメチルである。

【0095】

式(III)の化合物は、適当な溶媒中での希酸水溶液（例えば酢酸もしくは塩酸）による加水分解により、または酸（例えばトルエンスルホン酸）もしくは塩（例えばトシル酸ピリジニウム）などの触媒の存在下で、通常または高い温度における、アルコール（例えばエタノール）中でのケトール基転移により、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物へと変換できる。

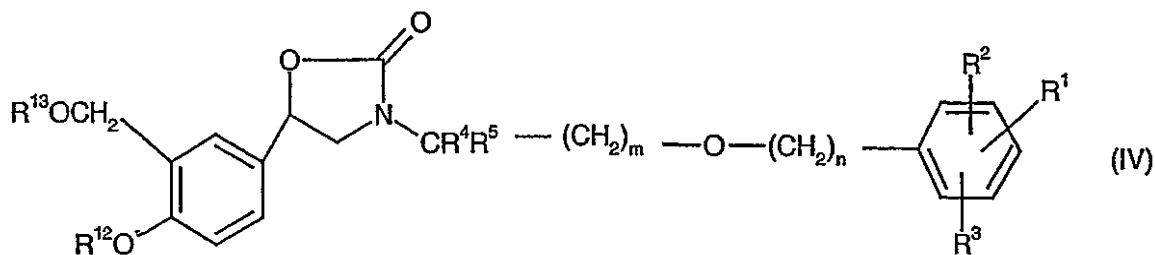
【0096】

式(III)に示すような R^{15} および R^{16} によって形成される保護基 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} （環化された保護基を含む）は、1つの工程で、または逐次的に除去できることが理解されよう。保護基を除去する正確な順番は、ある程度はその基の性質によって決まり、当業者にてあれば容易に判るであろう。好ましくは、 R^{15} および R^{16} が一緒になって式(III)の場合のような保護基を形成する場合、この保護基は、CH(OH)部分上の任意の保護基とともに一緒に除去され、続いて R^{14} が除去される。

【0097】

基 R^6 の性質によっては、式(II)および(III) [式中、 R^{14} は水素である]の幾つかの化合物は、対応する式(IV)：

【化10】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 m 、および n は、式(II)または(III)の化合物について定義したとおりである]

で表わされる化合物、またはその塩もしくは溶媒和物から製造できる。

【0098】

このプロセスにおいて、基 R^6 は、それが十分に安定で、式(IV)の化合物内のオキサゾリジン環を開環させて式(II)または(III)の化合物を得るのに必要な条件下で加水分解に耐性を有するように選択されなければならない。

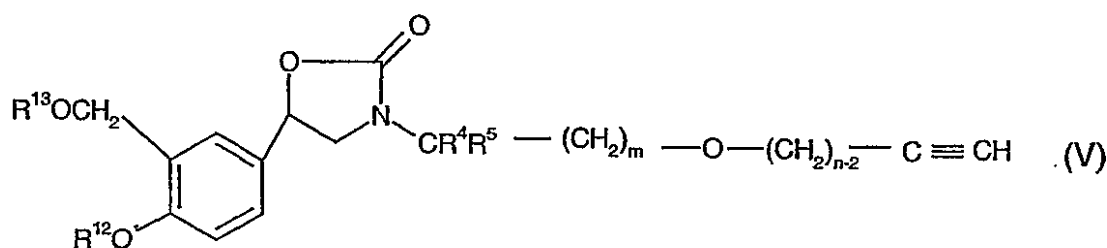
【0099】

式(IV)の化合物から式(II)または(III)の化合物への変換は、テトラヒドロフランなどの適当な溶媒中で、塩基（例えばカリウムトリメチルシラノエートなどの非水性塩基または水酸化ナトリウム水溶液などの水性塩基）による処理によって行うことができる。

【0100】

式(IV)の化合物は、対応する式(V)：

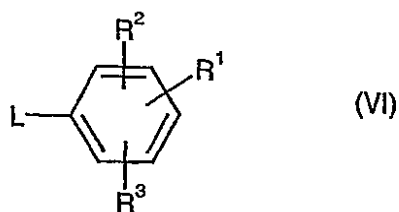
【化 1 1】



10

[式中、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 m および n は式(II)の化合物について定義したとおりである]
で表わされる化合物、またはその塩もしくは溶媒和物から、式(VI)：

【化 1 2】



20

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)の化合物について定義したとおりであるか、あるいはそれぞれが独立して、その基の前駆体であってもよく、 L は、ハロ基(典型的にはブロモもしくはヨード)またはハロアルキルスルホネート(典型的にはトリフルオロメタンスルホネート)などの脱離基である]

で表わされる化合物またはその前駆体とカップリングさせ、続いて還元することにより製造できる。

【0 1 0 1】

式(V)の化合物と式(VI)の化合物もしくはその前駆体とのカップリングは、好都合には、トリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)などの有機塩基とともにビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライドなどの触媒系の存在下で、例えばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で行われる。次に、得られたアルキンを還元して(単離するか、または単離せずに)、式(IV)の化合物を形成することができる。この還元は、例えばパラジウム/炭素または酸化白金などの触媒の存在下で、いずれかの適切な方法(例えば水素化)により行うことができる。

30

【0 1 0 2】

式(VI)の化合物は、市販されているものであってもよいし、当業者に周知の方法により製造してもよい。

【0 1 0 3】

式(VI)の化合物の好適な前駆体は、式(VI) [式中、置換基 R^1 、 R^2 および R^3 のうちの1個以上が、目的とする基 R^1 、 R^2 および/または R^3 へと変換可能な基である] で表わされる化合物である。例えば、 R^1 が $-\text{XR}^6$ となり R^6 が基(a)となる場合、式(VI)の化合物の好適な前駆体は、置換基 R^6 の代わりに第一級アミンを有することができ、そして、目的とする置換基 R^1 が適当なイソシアナートとの反応により形成されて尿素基 $-\text{XNHC(=O)NHCH}_2\text{C(=O)O(C}_{1-6}\text{アルキル)}$ を得ることができる。次に、式(V)の化合物とのカップリングの前または後で、その尿素を不活性溶媒中で、場合により無機塩基(例えば炭酸カリウムもしくは水素化ナトリウム)もしくは有機塩基(例えばトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン)などの塩基の存在下で静置することによって、目的とする基 R^1 への変換を行うことができる。あるいはまた、上記に示す尿素エステル基は、対応する尿素カルボン酸へと加水分解し、続いて鉱酸(塩酸など)または強有機酸(p-トルエンスルホン酸など)で処理し

40

50

て、目的のヒダントイン基を得てもよい。第一級アミンは、対応するニトロ基を還元することにより形成できる。

【0104】

更に別の例として、 R^1 が $-XR^6$ となり R^6 が基(b)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりに第一級尿素を有することができ、そして、目的とする置換基 R^1 は、式(C₁₋₆アルキル) $O_2CCR^8R^9L$ [式中、Lは、式(VI)の化合物の場合と同様に脱離基であり、典型的にはクロロである]の適当な化合物との反応により形成できる。

【0105】

更に別の例として、基 R^1 が $-XR^6$ となり R^6 が基(c)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりにホルミル基または基 $-C(O)R^8$ を有することができ、そして、目的とする置換基 R^1 は、G. Wagner, B. VoigtおよびI. Lischke, Pharmazie, 1981, 36, 467の場合と同様に、NaCNおよび $(NH_4)_2CO_3$ との反応により形成できる。

【0106】

更に別の例として、基 R^1 が $-XR^6$ となり R^6 が基(d)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりに第一級アミンを有することができ、そして、目的とする置換基 R^1 は、適当なイソシアナートとの反応により形成されて尿素基 $-NHC(O)NHCH_2CH_2L$ [式中、Lは、式(VI)の化合物の場合と同様に脱離基であり、典型的にはクロロである]が得られる。次に、式(V)の化合物とのカップリングの前または後で、その尿素を不活性溶媒中(例えばN,N-ジメチルフォルムアミド中)で、無機塩基(例えば炭酸カリウムもしくは水素化ナトリウム)もしくは有機塩基(例えばトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン)などの塩基の存在下で静置することによって、目的とする基 R^1 への変換を行うことができる。

【0107】

別の例として、基 R^1 が $-XR^6$ となり R^6 が基(f)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりにイソシアナートを有することができる。次に、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中での式 $H_2NCH_2CH(OC_{1-6}アルキル)_2$ で表わされるマスキングされたアミノ-アルデヒドとの反応により、目的とする基 R^6 への変換を行うことができる。次に、E.R. Parmeer, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 749-754におけるように、例えばトリフルオロ酢酸水溶液などの酸による処理により上記のアルデヒドを脱マスキングすることによって、目的とする R^6 基に環化することができる。

【0108】

更なる例として、基 R^1 が XR^6 となり R^6 が基(g)となる場合、好適な前駆体は、 R^6 の代わりに基 $-COCH_2NH_2$ を有することができる。Rupe, Chem. Ber 1894, 27, 582に記載されている手順に従って、シアン酸で処理することにより、目的とする基 R^6 への変換を行うことができる。

【0109】

別の例として、基 R^1 が $-CH_2R^6$ となり R^6 が基(h)となる場合、好適な前駆体は基 R^6 の代わりに基Brを有することができ、そして、パラバン酸またはその適当な誘導体の脱プロトン化により誘導されるアニオンとのカップリングによって、例えば水素化ナトリウムによる処理によって、目的とする置換基 R^1 が形成できる。あるいはまた、基 R^1 が $-R^6$ となり R^6 が基(h)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりにヨード基を有することができ、パラバン酸またはその適当な誘導体によるパラジウム触媒縮合によって、目的とする置換基 R^1 が形成できる。

【0110】

R^1 が $-XR^6$ となり R^6 が基(h)となる場合の別の前駆体は、基 R^6 の代わりに第一級尿素を有することができる。次に、 $(C_{1-6}アルキル)O_2CCOCl$ との反応によって、目的とする基 R^6 への変換を行うことができる。

【0111】

別の例として、基 R^1 が XR^6 となり R^6 が基(i)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりに基 $-NHOH$ を有することができる。次に、M.S. Malamas, Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 31-42の場合のようにして、クロロカルボニルイソシアナートとの反応によって、目的と

する基 R^6 への変換を行うことができる。

【0112】

別の例として、基 R^1 が XR^6 となり R^6 が基(j)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりに基-NHNH₂を有することができる。次に、J.A. LenoirおよびB.L. Johnson, Tetrahedron Letters, 1973, 5123-5126の場合のようにして、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で尿素と反応させることによって、目的とする基 R^6 への変換を行うことができる。

【0113】

更に別の例として、 R^1 が基 XR^6 となり R^6 が基(k)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりにイソシアナートを有することができ、そして、そのイソシアナートをヒドロキシルアミンおよびクロロギ酸エステル（例えばクロロギ酸エチルなどのクロロギ酸アルキル）で処理し、得られた化合物を塩基（例えばNaOH）で処理して、目的のヘテロ環を形成することによって、目的とする置換基 R^1 が形成できる（G. ZinnerおよびR. Weber, Arch. Pharm. Ber. 1965, 298, 580 - 587）。

10

【0114】

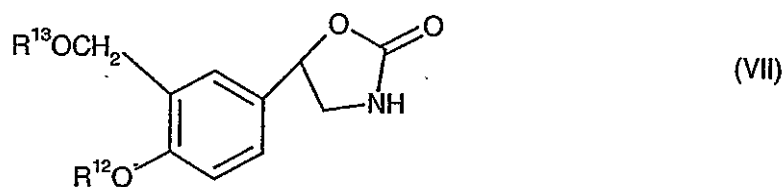
別の例として、基 R^1 が XR^6 となり R^6 が基(l)となる場合、好適な前駆体は、基 R^6 の代わりにイソシアナートを有することができる。これは、カルバジン酸アルキル（例えばカルバジン酸エチル）で処理し、得られた生成物を塩基（例えば水酸化カリウム）で処理して、目的とするヘテロ環を形成することができる（W AdamおよびN Carballeira J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 2874）。

【0115】

式(V)の化合物は、式(VII)：

20

【化13】

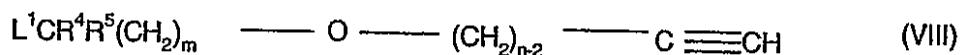


[式中、 R^{12} および R^{13} は、式(V)の化合物について定義したとおりである]

30

の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を、式(VIII)：

【化14】



[式中、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(V)の化合物について定義したとおりであり、 L^1 は脱離基、例えばハロ基（典型的にはブromoまたはヨード）、またはアルキルスルホネート（典型的にはメタンスルホネート）、アリールスルホネート（典型的にはトルエンスルホネート）もしくはハロアリアルキルスルホネート（典型的にはトリフルオロメタンスルホネート）などのスルホネートである]

40

の化合物とカップリングさせることにより製造できる。

【0116】

式(VII)の化合物と式(VIII)の化合物とのカップリングは、金属水素化物（例えば水素化ナトリウム）または無機塩基（例えば炭酸セシウム）などの塩基の存在下で、非プロトン性溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中で行うことができる。

【0117】

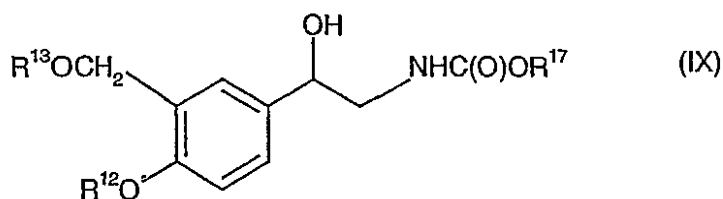
式(VIII)の化合物は、対応するジハロアルカンおよびヒドロキシアルキンから、慣用の化学により、典型的には無機塩基（例えば水酸化ナトリウム水溶液）の存在下で、相間移動条件下で、塩（例えば臭化テトラアルキルアンモニウム）の存在下で製造できる。

50

【 0 1 1 8 】

式(VII)の化合物は、式(IX)：

【 化 1 5 】



10

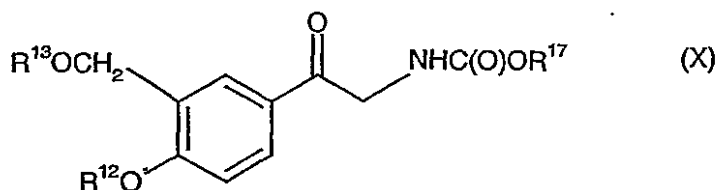
[式中、 R^{12} および R^{13} は、式(VII)の化合物について定義したとおりであり、 R^{17} は C_{1-6} アルキル（例えばtert-ブチル）またはアリール（例えばフェニル）である]

で表わされる化合物の閉環により製造できる。閉環は、非プロトン性溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）の存在下で、金属水素化物（例えば水素化ナトリウム）などの塩基で処理することにより行うことができる。

【 0 1 1 9 】

式(IX)の化合物は、式(X)：

【 化 1 6 】



20

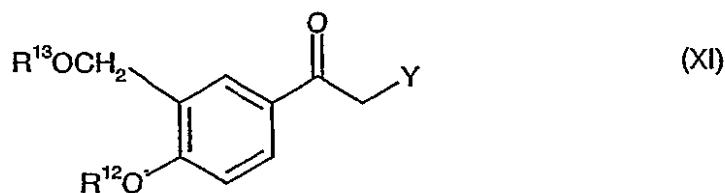
[式中、 R^{12} および R^{13} および R^{17} は、式(IX)の化合物について定義したとおりである]

で表わされる対応するケトンから、好適な方法で還元することより、例えば、キラル触媒（例えばCBS-オキサザボロリジン）の存在下で、適切な溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中で、例えばボランで処理することにより製造できる。

【 0 1 2 0 】

式(X)の化合物は、式(XI)：

【 化 1 7 】



30

[式中、 R^{12} および R^{13} は、式(IV)の化合物について定義したとおりであり、Yはハロ、好適にはブromoである]

で表わされる対応するハライドから製造できる。

【 0 1 2 1 】

式(XI)の化合物の式(X)の化合物への変換は、無機塩基（例えば炭酸セシウム）の存在下で、保護されたアミン $\text{HN}(\text{COOR}^{17})_2$ [式中、 R^{17} は、式(X)の化合物について定義したとおりである] と反応させ、続いて、例えば酸（例えばトリフルオロ酢酸）で処理することによって、 COOR^{17} 基の1つの選択的除去を行うことにより達成できる。

【 0 1 2 2 】

式(XI)の化合物は、遊離のヒドロキシメチルおよびヒドロキシ置換基（これ自体は、2-ブ

40

50

ロモ-1-(4-ヒドロキシ)-3-ヒドロキシメチル-フェネチル)エタノンから製造でき、その製造はGB2140800に記載されており、酸(例えばp-トルエンスルホン酸など)の存在下で、窒素雰囲気中、アセトン中で2-メトキシプロパンで処理することによるか、または他の標準的な方法による)を有する対応する化合物から、保護された基 $R^{13}OCH_2$ -および $R^{12}O$ -[式中、 R^{13} および R^{12} は、式(XI)の化合物について定義したとおりである]を形成することにより製造できる。そのような方法は、DE 3513885 (Glaxo)に記載されている。

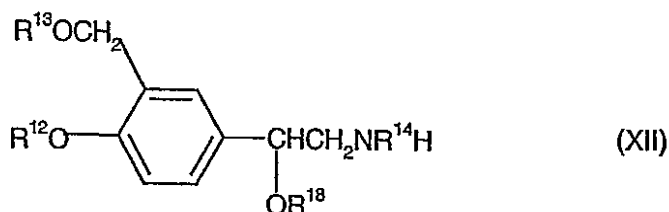
【0123】

式(II)または(III)[式中、 R^{14} は水素または保護基である]の化合物は、後記に記載されている一般的な方法に従って製造できる。

【0124】

更なるプロセス(b)において、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物は、式(XII)：

【化18】

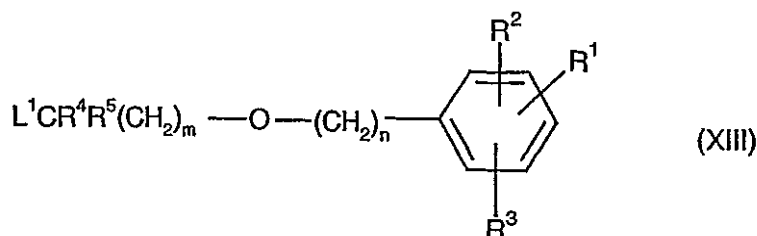


10

[式中、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素または保護基である。好適な保護基は、式(II)および(III)の化合物の定義で述べてある。]

で表わされるアミンを、式(XIII)：

【化19】



20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物について定義したとおりであり、 L^1 は、本明細書中で上記で式(VIII)の化合物について定義したような脱離基である]

で表わされる化合物でアルキル化し；続いて、式(II)および(III)の化合物の脱保護について上記で記載したような慣用の方法により、存在するあらゆる保護基を脱保護することにより得ることができる。反応速度のために、 L^1 は、好ましくは、ブromoであるか、 L^1 がメタンスルホネートである対応する化合物から、例えば臭化テトラブチルアンモニウムを反応混合物に添加することによりin situでブromoへと変換されるものである。

【0125】

式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物は、直接的に形成することもできるし(式(XII)の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} がそれぞれ水素である場合)、あるいは、式(II)または(III)の化合物(単離しても単離しなくてもよい)を経由して形成することもできる(式(XII)の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} のうち少なくとも1つが保護基である場合)。

【0126】

式(XII)および(XIII)の化合物の反応は、場合によっては、トリアルキルアミン(例えばジイソプロピルエチルアミン)などの有機塩基の存在下で、適切な溶媒中(例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中)で行われる。

30

40

50

【 0 1 2 7 】

式(XII)の化合物は、当業界では公知であり(例えばEP-A 0947498)、あるいは当業者であれば、例えば上記で定義されている式(XI)の対応するハライドから容易に製造可能である。式(XI)の化合物の式(XII)の化合物への変換は、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中で、アジ化ナトリウムとの反応により行って、式中YがN₃を示す対応する化合物を得ることができる。次に、いずれかの適切な方法により、例えば、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中でキラル触媒(例えば(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール)の存在下でボランで処理することにより、カルボニル基を対応するアルコールへと還元することができる。アジド基は、いずれかの適切な方法により、例えば触媒(例えばパラジウム/炭素または酸化白金)の存在下での接触水素化により、対応するアミン基へと還元することができる。

10

【 0 1 2 8 】

式(XIII)の化合物は、上記に示すように、式(VI)の化合物またはその前駆体[但し、式中、置換基R¹、R²またはR³の1つ以上がR¹、R²またはR³に変換可能な基である]を、式(VIII)の化合物とカップリングし、続いて還元することにより製造できる。

【 0 1 2 9 】

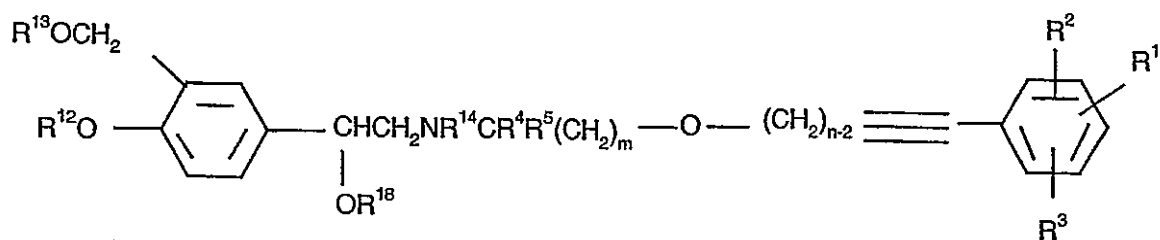
式(VIII)の化合物の化合物(VI)とのカップリングは、適切な溶媒(例えばアセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミド)中で、触媒系(例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド)の存在下で、有機塩基(例えばトリエチルアミン)を用いて行うことができる。次に、得られたアルキン(単離して、または単離せずに)還元して、式(XIII)の化合物を形成することができる。この還元は、触媒(例えばパラジウム/炭素または酸化白金)の存在下で、水素化などのいずれかの適切な方法により行うことができる。必要であれば、前駆体が存在する場合に、置換基R¹、R²および/またはR³を慣用の変換により形成することも可能である。

20

【 0 1 3 0 】

更にもう1つのプロセス(c)において、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物は、式(XIV)：

【化 2 0 】



30

(XIV)

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、mおよびnは、式(I)の化合物について定義したとおりであり、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁸は、それぞれ独立して、水素原子または上記で定義したような保護基を表す]

40

で表わされる化合物を還元することにより得ることができる。

【 0 1 3 1 】

この還元は、触媒(例えばパラジウム/炭素または酸化白金)の存在下で、水素化などのいずれかの適切な方法により行うことができる。

【 0 1 3 2 】

R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁸がそれぞれ水素を表わす場合は、この還元によって式(I)の化合物が得られるが、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁸のうち1つ以上が保護基を表わす場合は、この還元によって式(II)または(III)の化合物が得られ、次にそれを脱保護すれば、式(I)の化

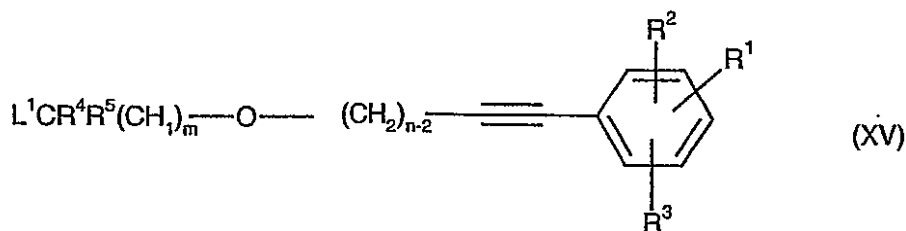
50

化合物が得られることが理解されよう。

【0133】

式(XIV)の化合物は、本明細書中で上記で定義した式(XII)の化合物を、式(XV)：

【化21】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(I)、(Ia)または(Ib)について定義したとおりであり、 L^1 は、式(XIII)の化合物について定義したとおりである]

で表わされる化合物と反応させることにより製造できる。

【0134】

式(XIV)の化合物と式(XV)の化合物との反応は、場合によっては、トリアルキルアミン(例えばジイソプロピルエチルアミン)などの有機塩基の存在下で、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中で行われる。

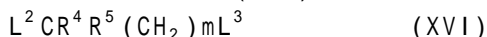
【0135】

20

式(XV)の化合物は、化合物(XIII)の製造の第1段階について記載したようにして、上記で定義した式(VI)の化合物を上記で定義した式(VIII)の式(I)の化合物とカップリングし、還元工程は行わずに製造できる。

【0136】

また、式(XV)のアルキンは、例えば化合物(VIII)の製造について記載したような慣用の方法を用いて、式(XVI)：

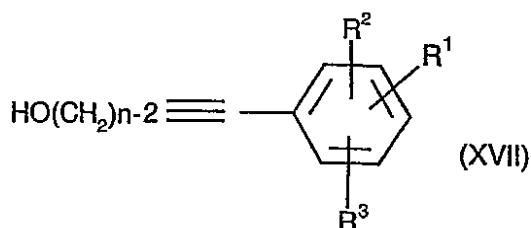


[式中、 R^4 、 R^5 および n は上記で定義したとおりであり、 L^2 および L^3 は、それぞれ脱離基を表わし、これらの基は独立して、例えば L および L^1 について上記で定義したものから選択できる]

30

で表わされる化合物を、式(XVII)：

【化22】

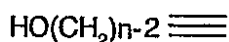


40

で表わされる化合物と反応させることによっても製造可能である

式(XVII)の化合物は、化合物(V)と化合物(VI)とのカップリングについて上記で記載したものと同様の方法を用いて、ヒドロキシアルキン：

【化23】



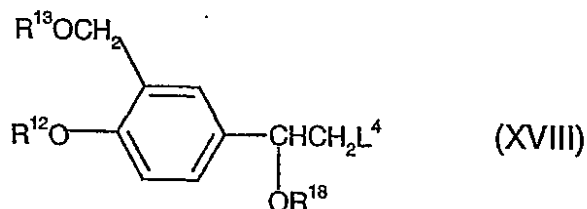
を式(VI)の化合物と反応させることにより製造できる。

【0137】

更なるプロセス(d)において、式(I)、(Ia)、(Ib)または(Ic)の化合物は、式(XVIII)：

50

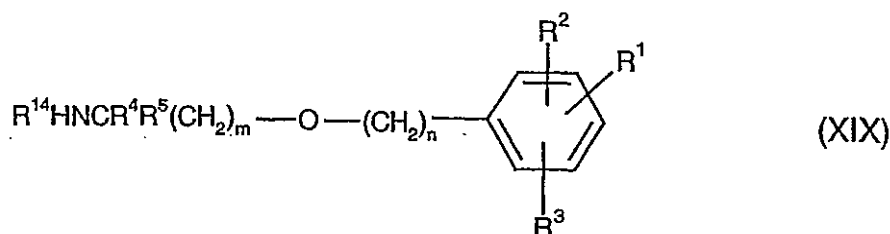
【化 2 4】



[式中、 R^{12} 、 R^{13} および R^{18} は、上記で定義したとおりであり、 L^4 は脱離基である]
 で表わされる化合物を、式 (XIX) :

10

【化 2 5】



20

のアミンと反応させ、続いて、存在するあらゆる保護基を、式 (II) の化合物の脱保護について上記で記載したような慣用の方法によって除去することにより製造できる。

【0 1 3 8】

この反応は、そうした置換反応のための一般的な条件を用いて行うことができる。

【0 1 3 9】

式 (XVIII) の化合物は、当業界で公知の方法により製造できる。

【0 1 4 0】

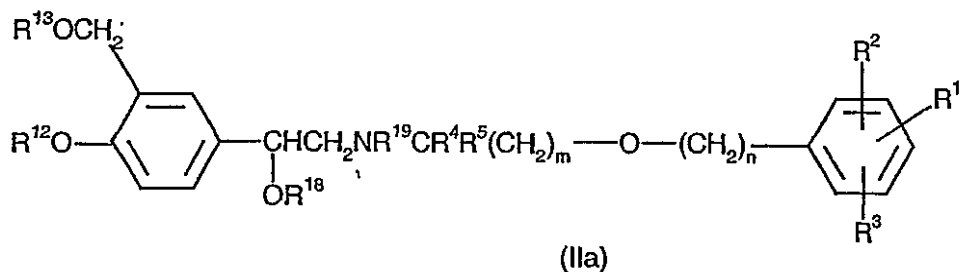
式 (XIX) の化合物は、式 (XIII) の化合物をアミン $R^{14}NH_2$ と反応させることにより製造できる。

【0 1 4 1】

更なるプロセス (e) において、式 (I)、(Ia) または (Ib) の化合物は、式 (IIa) :

30

【化 2 6】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式 (I) について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素原子または上記で定義したような保護基を表わし、 R^{19} はキラル補助基を表わす]

で表わされる化合物からキラル補助基を除去することにより製造できる。

【0 1 4 2】

「キラル補助基 (chiral auxiliary)」とは、分子に導入されて、形成される生成物の立体化学に影響を及ぼす部分であり、後で全部または一部が除去される。キラル補助基は、同時に、保護基としても機能できる。

【0 1 4 3】

多くのキラル補助剤 (chiral auxiliaries) が市販されており、当業者であれば、望まれ

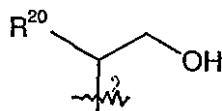
50

る特性（すなわち望まれる絶対立体化学）および用いるプロセスとの適合性に基づいて1つを選択するだろう。このプロセスでの使用に適するキラル補助剤としては、限定するものではないが、フェニルグリシノールのS-異性体および/もしくはR-異性体、またはそれらの置換型誘導体が挙げられる。

【0144】

キラル補助基は、好ましくは、式：

【化27】



10

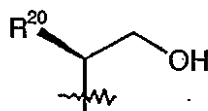
[式中、 R^{20} は C_{1-6} アルキルまたは場合により置換されているフェニルまたはベンジルを表わし（この場合の最適な置換基は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシまたはニトロから独立して選択される1つ以上である）、例えばパラ-ヒドロキシフェニルである]

で表わされる部分、またはその単一のエナンチオマーである。

【0145】

更に好ましくは、キラル補助基は以下の部分：

【化28】

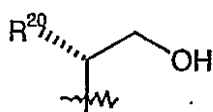


20

[式中、 R^{20} は上記で定義したとおりである]

である。あるいはまた、それは、式：

【化29】



30

[式中、 R^{20} は上記で定義したとおりである]

で表わされる部分でもよい。

【0146】

好ましくは、 R^{20} は、上記で記載されているような場合により置換されているフェニルを表わす。最も好ましくは、 R^{20} は置換されていないフェニルを表わす。

【0147】

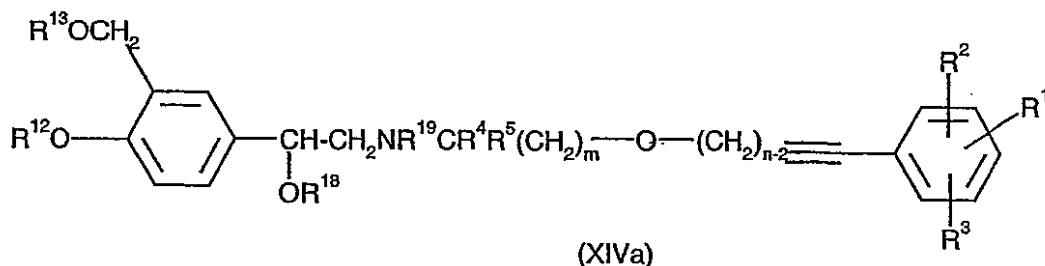
このプロセスにおけるキラル補助基は、典型的には、例えばパラジウム担持炭素触媒を用いる、あるいは好ましくは水酸化パラジウム（Pearlman触媒）を用いる水素化分解により除去できる。有利なことに、Pearlman触媒を使用すれば、キラル補助基の除去は最も効率的である。この除去方法は、 R^{20} がフェニルまたは置換フェニルである場合に特に適する。あるいはまた、この補助基が結合している窒素を酸化条件下で誘導体化して、N-酸化物を形成した後、加熱により除去して、第二級アミンを形成することも可能である。

40

【0148】

式(IIa)の化合物は、式(XIVa)：

【化30】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m および n は、式(I)について定義したとおりであり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{18} は、それぞれ独立して、水素原子または上記で定義したような保護基を表わす]

10

で表わされる対応するアルキンを還元することにより製造できる。好ましくは、式(IIa)および(XIVa)の化合物において、保護基 R^{12} および R^{13} は、式(III)の化合物の場合のように、一緒になって基 $-CR^{15}R^{16}-$ を形成する。

【0149】

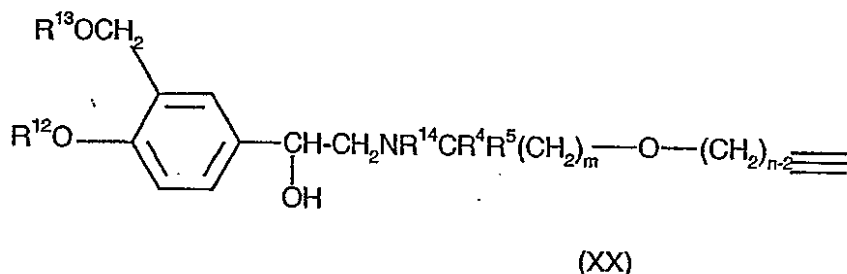
式(XIVa)のアルキンの還元は、当業界で周知の方法(例えば接触水素化)により、パラジウム担持炭素、更に好ましくは水酸化パラジウム(Pearlman触媒)を用いて行うことができる。また、キラル補助基は、還元条件下で除去することも可能である。したがって、有利なことに、アルキンの還元およびキラル補助基の除去は、「ワンポット(one-pot)」反応で同時に行うことができる。

20

【0150】

式(XIVa)のアルキンは、式(XX)：

【化31】



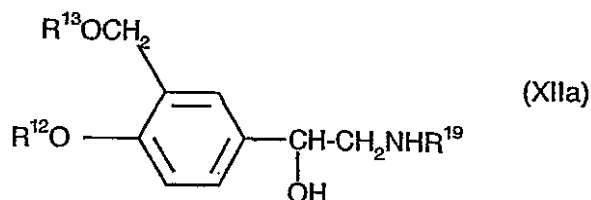
30

で表わされる化合物を、式(VI)で表わされる化合物と、化合物(V)および(VI)のカップリングについて上記で記載したような条件下で反応させることにより製造できる。

【0151】

式(XX)の化合物は、式(XIIa)：

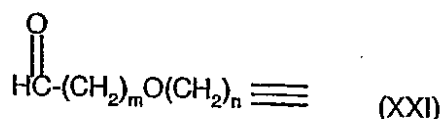
【化32】



40

の化合物を、式(XXI)：

【化33】



50

のアルデヒドと、還元アミノ化を行うための公知の方法を用いて、例えばクロロホルムなどの溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて、反応させることにより製造できる。

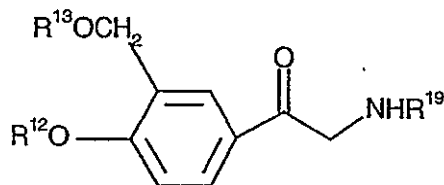
【0152】

式(XXI)のアルデヒドは、式(VIII)で表わされる対応するハライドから、標準的な技法、例えばDMSOなどの溶媒中で、高温（好ましくは130～160 の範囲）での炭酸水素ナトリウムによる処理を用いて製造できる。

【0153】

式(XIIa)の化合物は、式(Xa)：

【化34】



(Xa)

10

[式中、 R^{12} 、 R^{13} および R^{19} は上記で定義したとおりである]

で表わされる化合物から、水素化物供給源などの還元剤（例えば水素化ホウ素ナトリウム）で処理することにより製造できる。好ましくは、このプロセスは、塩化カルシウムのような不活性金属塩の存在下で、非極温、例えば周囲温度以下で（例えば0 で）適切に起こる。これにより、目的とする立体化学が、安価で比較的無害な試薬を用いて、合成の初期の段階で、良好なエナンチオ過剰で十分に導入できるようになる。更に、このエナンチオ過剰は、このプロセスの生成物の再結晶により増大させることが可能である。

20

【0154】

式(Xa)の化合物は、上記で定義したような式(XI)の化合物から、非極温にて、不活性溶媒中で、非求核性塩基の存在下で、適当なキラルアミン（例えば(S)-フェニルグリシノール）と反応させることにより製造できる。

【0155】

経路(e)とほぼ同様のプロセスの詳細な説明は、公開されている国際特許出願第W0/019627 8号に見ることができる。

30

【0156】

上記のプロセス(e)において、保護基 R^{12} および R^{13} が一緒になって、式(III)で示したような保護基を形成することが好ましい。

【0157】

上記で記載した経路(a)～(e)のいずれかにおいて、種々の基および部分が分子に導入される合成工程の正確な順序を様々に変えてもよいことが理解されよう。これらのプロセスのうちの1つの段階で導入される基または部分が、その後で行われる転換(transformations)や試薬の影響を確実に受けないようにすること、それに従って合成工程の順序を選択することは、当業者の技量の範囲内である。

40

【0158】

本発明のエナンチオ化合物は、(i) 対応するラセミ混合物の成分の分離、例えばキラルクロマトグラフィーカラム、酵素分割法、もしくは適切なジアステレオマーの調製および分離により、または(ii) 上記で記載した方法による、適当なキラル中間体からの直接合成により、得ることができる。

【0159】

式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物の対応する塩への任意の変換は、適当な酸または塩基との反応により好都合に行うことができる。式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物の対応する溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体への任意の変換は、当業者に公知の方法により行

50

うことができる。

【0160】

更に別の態様によれば、本発明は、式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物を製造するための新規な中間体：例えば、上記で定義したような式(II)、(III)およびXIV)の化合物、またはそれらの光学異性体、塩もしくは保護された誘導体；特に以下のものから選択される化合物を提供する。

【0161】

- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘブチル)オキシ]プロピル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、 10
- 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2-オン、および
- 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{4-[(6-{[(2S)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(4-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、 20
- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{5-[(5-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ペンチル)オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{5-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ヘキシル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ヘキシル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、 30
- (5S)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド、
- 5-{4-[4-[(6-{[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル}イミダゾリジン-2,4-ジオン、 40
- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 3-(3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘブチル)オキシ]プロピル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- 1-(3-{3-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]プロピル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、
- N-[1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イ 50

ル]尿素、

3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン、

1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、

エチル[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセテート、

2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド、

1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、ならびに

4-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン。

【0162】

本発明の更に良く理解するために、説明の目的で以下の実施例を示す。

【0163】

合成例

実施例全体を通して、次の略語を用いた。

【0164】

LCMS：液体クロマトグラフィー質量分析

MS：質量スペクトル

TSP+ve：サーモスプレー質量スペクトル正モード

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

RT：保持時間

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

Et₂O：ジエチルエーテル

EtOH：エタノール

MeOH：メタノール

Bp：沸点

ca：：およそ (circa)

h：時間

min：分

全ての温度は摂氏で表わす。

【0165】

シリカゲルとは、Merckシリカゲル60、技術番号7734をいう。

【0166】

フラッシュシリカゲルとは、Merckシリカゲル60、技術番号9385をいう。

【0167】

10

20

30

40

50

Biotageとは、フラッシュ12iクロマトグラフィーモジュールで実施するKP-Silを含む、予めパッケージングされているシリカゲルカートリッジをいう。

【0168】

Bond Elutは、通常は減圧下での平行精製で用いられる、予めパッケージングされているカートリッジである。これらはVarianから販売されている。

【0169】

LCMSは、Supelcosil LCABZ+PLUSカラム (3.3cm×4.6mm直径)にて、水中の0.1% HCO₂Hおよび0.01M酢酸アンモニウム (溶媒A)、ならびにアセトニトリル中の0.05% HCO₂Hおよび5% 水 (溶媒B)で、次の溶出勾配: 0~0.7分 0%B、0.7~4.2分 100%B、4.2~5.3分 0%B、5.3~5.5分 0%Bを用いて、流速3ml/分にて溶出させることにより行った。質量スペクトルは、Fisons VG Platformスペクトロメーターで、エレクトロスプレーの正モードおよび負モード (ES+veおよびES-ve)を用いて記録した。

10

【0170】

HPLCは、LCABZ+PLUSカラム (3.3cm×4.6mm直径)にて、水中の0.1% ギ酸および0.01M 酢酸アンモニウム (溶媒A)、ならびにアセトニトリル中の0.05% ギ酸および5% 水 (溶媒B)で、次の溶出勾配: 0~1分 0%B、1~10分 100%B、10~13分 100%B、13~15分 0%Bを用いて、流速1ml/分にて溶出させ、215~330nmで検出することにより行った。

【0171】

実施例1: 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

20

i) 6-ブromoヘキシルブタ-3-イニルエーテル

3-ブチン-1-オール (42.4ml)を、50%水酸化ナトリウム水溶液 (200ml)中の1,6-ジブromoヘキサン (260ml)および重硫酸テトラブチルアンモニウム (2.4g)と共に、窒素下で3日間にわたり激しく攪拌した。水 (約700ml)を添加し、有機層を分離させた。水層をジクロロメタンで2回抽出し (2回×100ml)、1つに合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。石油エーテル (bp 40~60°)中の残渣をシリカゲル (1.5kg)のカラムにローディングし、そのカラムを石油エーテル (bp 40~60°)で、次に石油エーテル (bp 40~60°)中の10%ジエチルエーテルで溶出させて、表題化合物を得た (103.3g)。

【0172】

30

ii) 1-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}-3-ニトロベンゼン

DMF (10ml)およびジイソプロピルエチルアミン (4ml)中の1-ヨード-3-ニトロベンゼン (3g)、6-ブromoヘキシルブタ-3-イニルエーテル (3g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.421g)、ヨウ化銅(I) (0.114g)の混合物を窒素下で20℃にて5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、2M HCl、NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を蒸発により除去し、残渣を、Biotageカラムを用いエーテル:石油エーテル (40~60°) (1:9)で溶出させるクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た (4.12g)。LCMS RT=4.14分。

【0173】

iii) 6-{[4-(3-ニトロフェニル)ブタ-3-イニル]オキシ}ヘキシルアセテート

40

DMF (15ml)および水 (10ml)中の1-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}-3-ニトロベンゼン (4.18g)、酢酸ナトリウム (9.68g)、臭化テトラブチルアンモニウム (384mg)の混合物を6時間にわたり75℃まで加熱した。次に、混合物を20℃まで放置冷却し、次にEt₂Oで抽出した。有機溶液を濃縮し、Biotage (40g)を用いEt₂O-石油エーテル (1:19から1:1まで徐々に上げる)で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (2.973g)。LCMS RT=3.84分。

【0174】

iv) 6-[4-(3-アミノフェニル)ブトキシ]ヘキシルアセテート

6-{[4-(3-ニトロフェニル)ブタ-3-イニル]オキシ}ヘキシルアセテート (2.973g)を、EtOH中のPtO₂ (300mg)で1時間かけて水素化した。触媒を濾過により除去し、EtOHで洗浄し

50

た。1つに合わせた濾液と洗浄液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た(2.844g) : LCM S RT= 3.30分。

【0175】

v) エチルN-([3-(4-[6-(アセチルオキシ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]アミノ)カルボニル)グリシネート

CH₂Cl₂ (30ml) 中の6-[4-(3-アミノフェニル)ブトキシ]ヘキシルアセテート (2.84g) をエチルイソシアナートアセテート (1.2ml) で処理した。0.75時間後、混合物をMeOH (2ml) で処理し、0.5時間撹拌した。混合物を濃縮し、10gのシリカBond Elutカートリッジを用い、Et₂O-石油エーテル (1:1)、次いでEt₂Oで溶出させて精製して、表題化合物を得た (3.33g) ES+ve 437 (MH)⁺。

10

【0176】

vi) 3-(3-{4-[(6-ヒドロキシヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

エタノール (30ml) のエチルN-([3-(4-[6-(アセチルオキシ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]アミノ)-カルボニル)グリシネート (2.967g) の溶液を、窒素下で水素化ナトリウム (60%の油分散液; 280mg) で処理し、混合物を18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸 (10ml) および濃HBr (1ml) 中に溶解し、混合物を75℃まで1時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcと食塩水とで分配した。有機溶液を食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固した。残渣をMeOH (30ml) に溶解し、SOCl₂ (0.5ml) を添加し、溶液を2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た (2.67g)。ES+ve 349 (MH)⁺。

20

【0177】

vii) 6-{4-[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブトキシ}ヘキシルメタンスルホネート

CH₂Cl₂ (50ml) およびトリエチルアミン (1.2ml) 中の3-(3-{4-[(6-ヒドロキシヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (2.67g) を塩化メタンスルホニル (1.22ml) で処理し、混合物を20℃で1.5時間撹拌した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、2M HCl、NaHCO₃で洗浄し、乾燥し、Biotage (40g) を用いEtOAc-石油エーテル (1:1)、次いで2% MeOH-CH₂Cl₂で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (1.186g)。ES+ve 427 (MH)⁺。

30

【0178】

viii) 2-アジド-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン

DMF (300ml) 中の2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (Glaxo DE 3513885、1985) (52g) をアジ化ナトリウム (12.24g) で処理し、混合物を20℃で2時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た (39.11g)。TSP+ve 248(MH)⁺。

【0179】

ix) (1R)-2-アジド-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール

トルエン (1M、7.5ml) 中の(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール溶液をTHF (75ml) に添加し、溶液を0℃まで希釈した。ボラン-THF錯体 (THF中の1M溶液、125ml) を添加し、混合物を窒素下で15分間撹拌した。THF (250ml) 中の2-アジド-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (24.7g) の溶液を5℃で1.5時間かけて滴下した。混合物を更に1時間撹拌し、次に2M HCl (100ml) で慎重に処理した。反応混合物をエーテルで抽出し、有機層を2M HCl、NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を蒸発により除去し、残渣を、Biotageカラムを用いエーテル-石油エーテル (40~60℃) (1:9; 1:1) で溶出させるクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た (16.99g)。ES+ve 250 (MH)⁺。

40

【0180】

x) (1R)-2-アミノ-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール

(1R)-2-アジド-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (16.99g

50

を、EtOH (300ml) 中で10%のPd-C (1g) で水素化した。触媒を濾過により回収し、EtOH で洗浄した。1つに合わせた洗浄液を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテル中で摩砕して、表題化合物を得た (5.86g)。母液を、Biotageカラムを用いトルエン:EtOH:アンモニア水 (85:14:1) で溶出させるクロマトグラフィーにかけて、別のパッチの表題化合物を得た (5.99g)。LCMS RT = 1.68分、ES+ve 206 (MH-H₂O)⁺。

【0181】

xi) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン
DMF (8ml) 中の6-{4-[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブトキシ}ヘキシルメタンスルホネート (766mg) の溶液を臭化テトラブチルアンモニウム (578mg) および (1R)-2-アミノ-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (544mg) で処理し、混合物を20℃で3時間 (3d) 撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をCH₂Cl₂ に溶解し、水で洗浄し、Biotage (40g) を用いMeOH中の3% 2M NH₃:CH₂Cl₂ で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (417mg)。ES+ve 554 (MH)⁺。

【0182】

xii) 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート
酢酸 (20ml) および水 (5ml) 中の3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (414mg) の溶液を、75℃まで30分加熱した後、蒸発乾固した。残渣を、Biotage (40g) を用いCH₂Cl₂:MeOH:MeOH 中の2M NH₃ (85:10:5) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を1つに合わせ、蒸発乾固した。アセトン (10ml) を添加し、混合物を減圧下で再蒸発させて、表題化合物を得た (290mg)。LCMS RT = 2.44分、ES+ve 514 (MH)⁺。

【0183】

¹H NMR (DMSO-D₂O) 7.36 (1H, t, J 8 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.20 (1H, d, J 8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6.73 (1H, d, J 8 Hz), 4.73 (1H, dd, J 5, 8 Hz), 4.45 (2H, s), 4.08 (2H, s), 3.33および3.30 (それぞれ2H, t, J 7 Hz), 2.98-2.90 (2H, m), 2.86 (2H, t, J 7 Hz), 2.59 (2H, t, J 7 Hz), 1.85 (3H, s), 1.62-1.4 (8H, m), 1.3-1.2 (4H, m)。

【0184】

実施例2: 3-[3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 1-{3-[(7-ブromoヘブチル)オキシ]プロパ-1-イニル}-3-ニトロベンゼン

実施例1ii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

tlc R_f 0.21 (5% Et₂O/石油)。

【0185】

ii) 7-{[3-(3-ニトロフェニル)プロパ-2-イニル]オキシ}ヘブチルアセテート

実施例1iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 3.78分。

【0186】

iii) 7-[3-(3-アミノフェニル)プロポキシ]ヘブチルアセテート

実施例1iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 3.38分。

【0187】

iv) エチルN-([3-(3-{[7-(アセチルオキシ)ヘブチル]オキシ}プロピル)フェニル]アミノ)カルボニル)グリシネート

実施例1v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

10

20

30

40

50

LCMS RT = 3.52分。

【0188】

v) 3-(3-{3-[(7-ヒドロキシヘプチル)オキシ]プロピル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1vi)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

ES+ve 349 (MH)⁺。

【0189】

vi) 7-{3-[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]プロポキシ}ヘプチルメタン

実施例1vii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

ES+ve 427 (MH)⁺。

【0190】

vii) 3-(3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘプチル)オキシ]プロピル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1xi)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

ES+ve 554 (MH)⁺。

【0191】

viii) 3-[3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘプチル]オキシ}プロピル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.39分、ES+ve 514 (MH)⁺。

【0192】

実施例3: 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2-オン

i) ジ(tert-ブチル)2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソエチルイミドジカーボネート

炭酸セシウム (70.4g) を、窒素下で、アセトニトリル (600ml) 中の2-ブロモ-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (Glaxo, DE 3513885、1985) (61.8g) およびジ-t-ブチルイミノジカーボネート (47.15g) の攪拌懸濁液に添加した。21 °で24時間にわたり激しく攪拌した後、混合物を水 (約800ml) で希釈し、生成物をジエチルエーテル (1リットル、次いで200ml) で抽出した。1つに合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、約400mlまで濃縮した。白色結晶を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (24.4g)。 (CDCl₃) 7.78(1H, dd, J 8, 2Hz), 7.65 (1H, brs), 6.87(1H, d, J 8Hz), 4.97(2H, s), 4.88(2H, s), 1.56(6H, s) および 1.48 (18H, s)。母液を更に濃縮して、更なる生成物を得た (13.8g)。母液をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにかけることにより第3の生成物 (7.1g) を得て、適当な溶離液を蒸発させ、ジエチルエーテルで摩砕した。

【0193】

ii) tert-ブチル2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソエチルカルバメート

トリフルオロ酢酸 (92ml) を、ジクロロメタン (3.6リットル) 中のジ(tert-ブチル)2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソエチルイミドジカーボネート (352.55g) の攪拌溶液に21 °にて添加し、反応物を1.5時間攪拌した。NaOH水溶液 (1.75リットル) を添加すると、10分後、相が分離した。有機層を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、油状物にした。これを高真空下で一夜保存し、次にヘキサン:エーテル (3:1) で摩砕して、粗生成物を得た (226.61g)。これをジエチルエーテルからの再結晶により精製して、表題化合物を得た (122.78g)。母液から、蒸発およびBiotageを用いヘキサ

10

20

30

40

50

ン中の15%酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより、更なる生成物(61.5g)を得た。LCMS RT=3.37分。

【0194】

iii) tert-ブチル(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルカルバメート

THF中のボラン-硫化ジメチルの2M溶液(28ml)を、トルエン(56ml)中の(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールの1M溶液(56ml)に、窒素下で0°にてゆっくり添加した。温度を5°以下に保ちながら、THF(1.3リットル)中のtert-ブチル2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソエチルカルバメート(108.2g)の溶液をゆっくり添加し、続いて、THF中のボラン-硫化ジメチルの2M溶液(252ml)を50分かけて添加した。1時間後、2M HCl(170ml)を冷却しながら添加し、混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機層を飽和NaHCO₃溶液および食塩水で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶液を濃縮し、生成物をフラッシュシリカゲル(800g)を用いヘキサン:酢酸エチル(4:1、次いで3:1)で順次溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た(93.3g)。LCMS RT=3.31分。

10

【0195】

iv) (5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

窒素下で、内部温度を0°に保持するように冷却しながら、DMF(600ml)中のtert-ブチル(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルカルバメート(86.37g)を、DMF(160ml)中の水素化ナトリウム(60%の油分散液、11.9g)の攪拌懸濁液に滴下した。混合物を21°で2時間攪拌した。混合物を0°まで再冷却し、2M HCl(134ml)を添加した。混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで2回抽出した。溶液を食塩水で2回洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物を得た(63.55g)。LCMS RT=2.66分。

20

【0196】

v) 6-プロモヘキシルブタ-3-イニルエーテル

実施例1(i)に記載されているようにして製造した。

【0197】

vi) (5R)-3-[6-(ブタ-3-イニルオキシ)ヘキシル]-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

30

DMF(100ml)中の(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(10g)を、窒素下で攪拌し内部温度を0°に維持しながら、DMF(50ml)中の水素化ナトリウム(60%の油分散液、2.33g)の攪拌懸濁液に滴下した。攪拌は0~5°で1時間継続した。混合物を0°まで再冷却し、DMF(50ml)中の6-プロモヘキシルブタ-3-イニルエーテル(14.7g)の溶液を1分かけて添加した。次に、混合物を20~30°で2時間攪拌した。2M HCl(9ml)を添加し、混合物を水とジエチルエーテルとで分配した。水層を更なるジエチルエーテルで抽出し、1つに合わせた有機層を食塩水で2回洗浄した。乾燥(MgSO₄)した後、溶液を濃縮し、ジエチルエーテル:石油エーテル(bp 40~60°)(1:2)中にセットアップしたシリカゲル(600g)のカラムにローディングした。カラムをこの混合物、次に(1:1)のもの、次にジエチルエーテルで順次溶出し、表題化合物を得た(13.88g)。LCMS RT=3.45分。

40

【0198】

vii) 1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2-オン

CH₂Cl₂(5ml)およびジイソプロピルエチルアミン(2ml)中の3-ヨードアニリン(1g)の溶液を2-クロロエチルイソシアナート(0.4ml)で処理し、混合物を20°で3時間(3d)攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、2M HClで洗浄し、乾燥し、蒸発乾固した。残渣をDMF(5ml)に溶解し、水素化ナトリウム(60%の油分散液、182mg)で処理し、混合物を窒素下で20時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、2M HCl、食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固した。残渣を温EtOAc/MeOHから結晶化した。母液の蒸発により得られた残渣をEt₂O中で

50

摩砕することにより、表題化合物を得た (240mg)。LCMS RT = 3.03分。

【0199】

viii) (5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[6-(4-[3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブタ-3-イニル}オキシ)ヘキシル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(5R)-3-[6-(ブタ-3-イニルオキシ)ヘキシル]-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (376mg) を、窒素下で、DMF (10ml) およびジイソプロピルエチルアミン (3ml) 中の1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2-オン (250mg) と共に10分間撹拌した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (30mg) およびヨウ化第一銅 (8mg) を添加し、混合物を窒素下で20℃にて17時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣をBiotage (40g) を用いEtOAc-石油エーテル (bp 40~60℃) (1:1) で溶出させるクロマトグラフィーにかけ、次に2枚の分取プレート (preparative plates) (20×20cm) を用いMeOH-CH₂Cl₂ (1:19) で溶出させて、表題化合物を得た (120mg)。LCMS RT = 3.49分。

10

【0200】

ix) (5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-(6-(4-[3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[6-(4-[3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブタ-3-イニル}オキシ)ヘキシル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (120mg) を、EtOH (100ml) 中で酸化白金 (54mg) 上で水素化した。触媒を濾過により除去し、残渣をEtOHで抽出 (leach) した。1つに合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た (113mg)。LCMS RT = 3.55分。

20

【0201】

x) 1-(3-(4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2-オン

(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-(6-(4-[3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (113mg) を、窒素の激しい流れでパージしながら、THF (8ml) 中で3分間撹拌した。カリウムトリメチルシラノレート (285mg) を添加し、混合物を窒素下で80℃にて0.75時間撹拌した。MeOH (10ml) を添加し、次に溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOHに溶解し、予めCH₂Cl₂で調整しておいたシリカBond Elutカートリッジ (10g) に適用してCH₂Cl₂、5% MeOH-CH₂Cl₂、MeOH-CH₂Cl₂ 中の2% 10% 2M NH₃ で溶出させて、表題化合物を得た (39mg)。LCMS RT = 2.94分。

30

【0202】

xi) 1-[3-(4-[(6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2-オンアセテート

実施例1xii) に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.47分、ES+ve 500 (MH)⁺。

【0203】

実施例4: 1-[3-(4-[(6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンホルメート

40

i) 1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF (20ml) 中の3-ヨードフェニル尿素 (2.1g) の溶液を、水素化ナトリウム (60%の油分散液; 640 mg) で、続いてクロロ酢酸エチル (0.93ml) で処理し、混合物を5時間撹拌した。混合物をEtOAcと2M HClとで分配し、有機溶液をNaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固して、表題化合物を得た (2.08g)。

【0204】

ES+ve 303(MH)⁺。

【0205】

50

ii) 1-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブタ-1-イニル]フェニル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3vi)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 3.63分。

【0206】

iii) 1-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブチル]フェニル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3vii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 3.53分。

【0207】

iv) 1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3viii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 2.98分。

【0208】

v) 1-[3-(4-{6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル]フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンホルメート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。粗生成物を、HPLCでMeCN-H₂O-HCO₂Hの勾配で溶出させて精製して、表題化合物を得た。LCMS RT= 2.53分、ES+ve 514 (MH)⁺。

【0209】

実施例5:3-[3-(4-{6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル]フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) エチルN-{[(3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}グリシネート

ジクロロメタン(75ml)中の3-ヨードアニリン(9.39g)の溶液を、0℃にてエチルイソシアナートアセテート(7.21ml)で処理し、混合物を2時間攪拌し、20℃まで放置して温めた。EtOH(10ml)を添加し、混合物を15時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をEt₂O中で摩砕して、表題化合物を得た(12.9g)。LCMS RT= 3.08分。

【0210】

ii) 3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF(60ml)中のエチルN-{[(3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}グリシネート(9.42g)の溶液を20℃にて水素化ナトリウム(60%の油分散液、1.2g)で処理した。2時間後、反応混合物を2M HCl水溶液(200ml)で処理し、一夜攪拌した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た(6.9g)。LCMS RT= 2.45分。

【0211】

iii) 3-(3-{4-[(6-ブロモヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF(10ml)中の3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(0.75g)、6-ブロモヘキシルブタ-3-イニルエーテル(1.3g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(87mg)の混合物を、ジイソプロピルエチルアミン(3ml)およびヨウ化銅(I)(23mg)で処理し、混合物を窒素下で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈し、2M HCl水溶液、希アンモニア水、食塩水で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を2つのBond Elut 10gシリカカートリッジを用い、ジクロロメタン、Et₂OおよびEtOAcで溶出させて精製して、表題化合物(760mg)を3-(3-{4-[(6-ヨードヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(760mg、22:3)と共に得た。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 2 】

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF (5ml) 中の3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび3-(3-{4-[(6-ヨードヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (760mg、22:3)、(1R)-2-アミノ-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (800mg) の混合物を20℃にて22時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈し、水、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶液を濃縮し、Biotage (40g) を用いジクロロメタン:MeOH:メタノール中の1Mアンモニア (98:1:1~95:4:1) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (368mg)。LCMS RT=2.59分。

10

【 0 2 1 3 】

v) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (368mg) の溶液をEtOAc (100ml) 中で酸化白金 (100mg) 上で3時間かけて水素化した。触媒を濾過により回収し、EtOAcおよびEtOHで洗浄した。1つに合わせた濾液と洗浄液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。LCMS RT=2.55分。

20

【 0 2 1 4 】

vi) 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.38分、ES+ve 514(MH)⁺。

【 0 2 1 5 】

実施例6: 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

30

(i) (1R) 2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール

THF (2ml) 中のR-ジフェニルプロリノール (75mg) の溶液を、20℃にて窒素下で20分間にわたりボラン-THF (1M、20.5ml) で処理した。添加が完了した後、溶液を1時間にわたり30~35℃に保ち、次に氷で冷却し、温度を5℃以下に保ちながらTHF (10ml) 中の2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノン (DE3513885) (3.9g) の溶液を1.5時間かけて添加した。混合物を窒素下で更に0.5時間撹拌し、次にメタノール (4ml) を0℃にて添加した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュシリカゲルを用い酢酸エチル-シクロヘキサン (1:4) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (3.31g)。 (CDCl₃) 7.15 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7.03 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J 8 Hz), 4.85 (3H, sおよびm), 3.61 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3.50 (1H, dd, J 10, 9 Hz), 1.54 (6H, s)。

40

【 0 2 1 6 】

(ii) {[(1R)-2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エチル]オキシ}(トリエチル)シラン

トリエチルシリルクロリド (205g) を、DMF (875ml) 中の(1R)-2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (350g) およびイミダゾール (108.5g) の撹拌混合物に5℃にて滴下した。添加が完了したら、混合物を15℃まで温め、この温度にて1時間撹拌した。次に、n-ヘキサン (3500ml) を、水 (3回×1750ml) で洗浄しておいた混合物に添加した。有機層を無水MgSO₄で乾燥した後、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を油状物として得た (488.6g)。 (DMSO-d₆) 7.18 (1H, d, J 8.2Hz), 7.10 (1H,

50

s), 6.75 (1H, d, J 8.2Hz), 4.83 (1H, m), 4.78 (2H, d, J 6.9Hz), 3.55 (2H, m), 1.45 (6H, s), 0.84 (9H, t, J 8.1Hz), 0.51 (6H, m)。

【0217】

iii) N-ベンジル-N-{(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}アミン

1,4-ジオキサン (650ml) 中の {[(1R)-2-ブromo-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エチル]オキシ}(トリエチル)シラン (130g) およびベンジルアミン (177ml) の混合物を、攪拌しながら105 にて一夜加熱した。次に、混合物を室温まで冷却し、水 (150ml) およびジエチルエーテル (1200ml) を添加した。層を分離させ、エーテル層を飽和塩化アンモニウム溶液 (3回 × 600ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (200ml)、次いで食塩水 (200ml) で洗浄した。溶液を無水Na₂SO₄で乾燥した後、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を油状物として得た (129.9g)。 (CDCl₃) 7.22 (5H, m), 7.02 (1H, d, J 8.7Hz), 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, d, J 8.3Hz), 4.75 (2H, s), 4.69 (1H, m), 3.73 (2H, s), 2.70 (2H, m), 1.46 (6H, s), 0.79 (9H, m), 0.44 (6H, m)。

10

【0218】

iv) (1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール

テトラブチルアンモニウムフルオライド (395ml、THF中で1M) を、THF (900ml) 中のN-ベンジル-N-{(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}アミン (129.9g) の攪拌溶液に5 にて滴下した。添加が完了したら、反応混合物をこの温度で15分間保った後、水 (600ml) を添加した。得られたスラリーをジエチルエーテル (500ml) で希釈し、濾過した。濾液を水 (2回 × 500ml) および食塩水 (500ml) で洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して固体を得て、これをジイソプロピルエーテルで摩砕して、表題化合物を固体として得た (70g)。 (CDCl₃) 7.31 (5H, m), 7.09 (1H, d, J 8Hz), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, d, J 8Hz), 4.82 (2H, s), 4.63 (1H, m), 3.83 (2H, d, J 4Hz), 2.80 (2H, m), 1.52 (6H, s)。

20

【0219】

v) 3-(3-{4-[(6-{ベンジル[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

アセトニトリル (240ml) およびジイソプロピルエチルアミン (20ml) 中の3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび3-(3-{4-[(6-ヨードヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (3:1, 23.98g) の溶液を (1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (18.22g) で処理し、混合物を50 にて5日間にわたり加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc (250ml) で希釈し、水で洗浄した。水相をEtOAc (75ml) で再抽出し、1つに合わせた有機溶液を食塩水で洗浄し、乾燥し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残渣を、フラッシュシリカゲルを用いジクロロメタン-EtOAc (1:1) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (17.25g)。LCMS RT = 2.80分。

30

【0220】

vi) 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

イソプロパノール-EtOAc (9:1, 200ml) の混合物中の3-(3-{4-[(6-{ベンジル[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (9.05g) の溶液を、Pearlman触媒 (1.8g) で水素化した。2日後、2M HCl水溶液 (10ml) を添加し、混合物を更に2時間にわたり水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、Biotageを用いジクロロメタン-イソプロパノール-880アンモニア (34:7:1) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (2.8g)。LCMS RT = 2.34分 ES+ve 51

40

50

4 (MH)⁺。

【 0 2 2 1 】

実施例7: 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 6-(ブタ-3-イニルオキシ)ヘキサナール

DMSO (2ml) 中の6-ブromoヘキシルブタ-3-イニルエーテル (525mg) を、150 にて、強く攪拌し窒素を溶液に泡立てながら、DMSO (8ml) 中の炭酸水素ナトリウム (1g) の混合物に添加した。混合物を150 にて20分間攪拌し、次に室温まで放置冷却し、Et₂Oで希釈し、水で洗浄した。水層をEt₂Oで抽出し、1つに合わせたエーテル層を希塩酸、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固して、表題化合物を得た (325mg): IR 1726 cm⁻¹ MS(TS P+ve) m/z 186 (M+MH₄)⁺。

10

【 0 2 2 2 】

ii) (1R)-2-{[6-(ブタ-3-イニルオキシ)ヘキシル][[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ]}-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール

クロロホルム (10ml) 中の6-(ブタ-3-イニルオキシ)ヘキサナール (434mg) および(1R)-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}エタノール (W00196278 A2) (710mg) の混合物を、20 にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (866mg) で処理し、窒素下で2日間攪拌した。混合物をEtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。有機相を分離させ、炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥し、シリカBond Elutカートリッジ (10g) を用い、ジクロロメタン、Et₂O、そして最後にEtOAcで溶出させて精製して、表題化合物を得た (810mg): LCMS RT=2.69分、ES+ve m/z 496 (M+H)⁺。

20

【 0 2 2 3 】

iii) 3-(3-{4-[6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル][[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ]}ヘキシル)オキシ}ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.82分、ES+ve 670 (MH)⁺。

【 0 2 2 4 】

iv) 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例6(vi)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.39分、ES+ve 514 (MH)⁺。

【 0 2 2 5 】

実施例8: 3-[3-(4-{[6-((2S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 3-(3-{4-[6-{[(2S)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]}ヘキシル)オキシ}ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (1S)-2-アミノ-1-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)エタノール (Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2005) から、実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

40

【 0 2 2 6 】

ii) 3-(3-{4-[6-{[(2S)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]}ヘキシル)オキシ}ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

【 0 2 2 7 】

iii) 3-[3-(4-{[6-((2S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテ

50

ート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

【0228】

実施例9: 3-[4-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) エチルN-{[(4-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}グリシネート

実施例5iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=3.1分。

【0229】

ii) 3-(4-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.49分。

【0230】

iii) 3-(4-{4-[(6-プロモヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=3.46分。

【0231】

iv) 3-(4-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.58分。

【0232】

v) 3-(4-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.55分。

【0233】

vi) 3-[4-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.34分、ES+ve 514(MH)⁺。

【0234】

実施例10: 3-[2-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) エチルN-{[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}グリシネート

実施例5iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT=2.62分。

【0235】

ii) 3-(2-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

MeOH中のエチルN-{[(2-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}グリシネート(6g)の溶液を、NaOH水溶液(2M、17.5ml)で処理し、窒素下で20℃にて0.5時間攪拌した。反応混合物を、2M HCl水溶液(20ml)および水の添加により停止させた。得られた白色固体を濾過により回収し、次にジオキサン(30ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸(750mg)で処理した。混合物を加熱し、100℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに希釈し、水、食塩水で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biot

10

20

30

40

50

age (40g) を用いジクロロメタン:EtOAc (95:5 ~ 85:15) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (1.68g)。LCMS RT = 2.07分。

【0236】

iii) 3-(2-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 3.29分。

【0237】

iv) 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.48分。

【0238】

v) 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.42分。

【0239】

vi) 3-[2-(4-{[6-{[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

20

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.08分、ES+ve 514(MH)⁺。

【0240】

実施例11: 3-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) エチルN-{[(3-ヨードベンジル)アミノ]カルボニル}グリシネート

実施例5iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

30

LCMS RT = 2.71分。

【0241】

ii) 3-(3-ヨードベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

MeOH (40ml) 中のエチルN-{[(3-ヨードベンジル)アミノ]カルボニル}グリシネート (7.6g) の溶液を2M NaOH水溶液 (21.2ml) で処理し、窒素下で20 にて攪拌した。混合物をすぐに搾り取り、2M HCl水溶液 (22ml) の添加により停止させた。残渣を濾過して、表題化合物を得た (4.4g)。LCMS = 2.73分。

【0242】

iii) 3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

40

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 3.35分。

【0243】

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.52分。

【0244】

v) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシ

50

シエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 2.70分。

【0245】

vi) 3-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ]ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 2.44分、ES+ve 528(MH)⁺。

【0246】

実施例12:3-[3-(5-{[5-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ペンチル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 5-[(5-プロモペンチル)オキシ]ペンタ-1-イン

実施例1iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 3.62分。

【0247】

ii) 5-プロモペンチル 5-(3-ニトロフェニル)ペンタ-4-イニルエーテル

実施例1iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。TLC R_f = 0.18 (Et₂O-石油エーテル 1:19)。

【0248】

iii) 5-{[5-(3-ニトロフェニル)ペンタ-4-イニル]オキシ}ペンチルアセテート

実施例1iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.69分。

【0249】

iv) 5-{[5-(3-アミノフェニル)ペンチル]オキシ}ペンチルアセテート

実施例1ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.12分。

【0250】

v) エチルN-({[3-(5-{[5-(アセチルオキシ)ペンチル]オキシ}ペンチル)フェニル]アミノ}カルボニル)グリシネート

実施例1vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.45分。

【0251】

vi) 3-(3-{5-[(5-ヒドロキシペンチル)オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1viに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.77分。

【0252】

vii) 5-[(5-{3-[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)]フェニル}ペンチル)オキシ]ペンチルメタンスルホネート

実施例1viiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.05分。

【0253】

viii) 3-(3-{5-[(5-プロモペンチル)オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

アセトニトリル (30ml) 中の5-[(5-{3-[3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)]フェニル}ペンチル)オキシ]ペンチルメタンスルホネート (1.72g) の溶液を20 にて臭化テトラブチルアンモニウム (2.6g) で処理した。2日後、追加の臭化テトラブチルアンモニウム (1g) を添加し、混合物を更に一日攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biotage カートリッジ (40g) を用いEtOAc-石油エーテル (1:2、1:1) で溶出させるクロマトグラフィにより精製して、表題化合物を得た (754mg)。LCMS RT= 3.36分。

【0254】

ix) 3-(3-{5-[(5-({(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ペンチル)オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

実施例1xiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.48分。

【0255】

x) 3-[3-(5-{[5-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ペンチル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.22分、ES+ve 514 (MH)⁺。

【0256】

実施例13:3-[3-(5-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

10

i) 5-[6-(6-ブromoヘキシル)オキシ]ペンタ-1-イン

実施例1iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

GCMS RT= 5.6分。

【0257】

ii) 3-(3-{5-[6-(6-ブromoヘキシル)オキシ]ペンタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.57分。

【0258】

iii) 3-(3-{5-[6-({(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル}アミノ)ヘキシル]オキシ]ペンタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

20

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.54分。

【0259】

iv) 3-(3-{5-[6-({(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル}アミノ)ヘキシル]オキシ]ペンチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.71分。

【0260】

v) 3-[3-(5-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ペンチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

30

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.47分、ES+ve 528 (MH)⁺。

【0261】

実施例14:3-[3-(6-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ヘキシル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 6-[6-(6-ブromoヘキシル)オキシ]ヘキサ-1-イン

実施例1iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

GCMS RT= 5.99分。

40

【0262】

ii) 3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 2.54分。

【0263】

iii) 3-(3-{6-[6-(6-ブromoヘキシル)オキシ]ヘキサ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT= 3.55分。

【0264】

50

iv) 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ヘキサ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.68分。

【0265】

v) 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ヘキシル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.73分。

10

【0266】

vi) 3-[3-(6-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ヘキシル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

LCMS RT = 2.81分、ES+ve 582(MH)⁺。

【0267】

実施例15: (5R)-5-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

20

i) ベンジル(2S,4R)-4-(3-ヨードベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

THF (8ml) 中のベンジル(2S,4S)-4-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (J. Org. Chem. 2001, 66, 1903) (1.2g) および臭化3-ヨードベンジル (1.15g) の溶液を、THF (1M、4.1ml) 中のリチウムヘキサメチルジシラジドの溶液に滴下し、-30℃にてTHF (32ml) に希釈した。混合物をこの温度にて攪拌し、次に4時間かけて20℃まで放置して温めた。次に、炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物をEt₂Oで抽出した。有機相を分離させ、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。残渣を、Biota geカートリッジ (40g) を用いEtOAc-石油エーテル (1:9、1:4) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (1.48g)。HPLC RT = 9.33分。

30

【0268】

ii) 3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニン

ベンジル(2S,4R)-4-(3-ヨードベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (1.47g) とカリウムトリメチルシラノレート (1.2g) との混合物をTHF (50ml) に懸濁し、2.5時間にわたり75℃まで加熱した。MeOH (10ml) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMeOHに溶解し、2つの10g SCX-2カートリッジに流し、MeOHで、次にMeOH中の0.2 Mアンモニアで溶出させた。アンモニアを含む溶液を蒸発乾固して、表題化合物を得た (910mg)。LCMS RT = 1.93分。

【0269】

iii) メチル3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニネート

40

MeOH (50ml) 中の3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニン (0.9g) の溶液を塩化チオニル (3.5ml) で処理し、混合物を3日間にわたり加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固して、表題化合物を得た (0.73g)。LCMS RT = 2.12分。

【0270】

iv) メチルN-(アミノカルボニル)-3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニネート

酢酸 (3ml) および水 (1ml) 中のメチル3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニネート (0.73g) の混合物をシアン酸ナトリウム (0.4g) で処理し、20℃で2日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcで希釈した。溶液を水、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させて、表題化合物を得た (0.82g)。LCMS RT = 2.74分。

50

【 0 2 7 1 】

v) (5R)-5-(3-ヨードベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

ジメチルスルホキシド (5ml) 中のメチルN-(アミノカルボニル)-3-ヨード- -メチル-D-フェニルアラニネート (0.82g) および炭酸カリウム (624mg) の混合物を3時間にわたり110℃まで加熱し、次に20℃まで一夜放置冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、2M HCl、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発乾固して、表題化合物を得た (521mg)。LCMS RT = 2.61分。

【 0 2 7 2 】

vi) (5R)-5-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.36分。

【 0 2 7 3 】

vii) (5R)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.58分。

【 0 2 7 4 】

viii) (5R)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.69分。

【 0 2 7 5 】

ix) (5R)-5-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.41分、ES+ve 542(MH)⁺。

【 0 2 7 6 】

実施例16: (5S)-5-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) ベンジル(2R,4S)-4-(3-ヨードベンジル)-4-メチル-5-オキソ-2-フェニル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

実施例15iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.98分。

【 0 2 7 7 】

ii) 3-ヨード- -メチル-L-フェニルアラニン

実施例15iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.03分。

【 0 2 7 8 】

iii) メチル3-ヨード- -メチル-L-フェニルアラニネート

実施例15iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.21分。

【 0 2 7 9 】

iv) メチルN-(アミノカルボニル)-3-ヨード- -メチル-L-フェニルアラニネート

実施例15ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.78分。

【 0 2 8 0 】

v) (5S)-5-(3-ヨードベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例15vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.69分。

【 0 2 8 1 】

vi) (5S)-5-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.39分。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 2 】

vii) (5S)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.63分。

【 0 2 8 3 】

viii) (5S)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.65分。

10

【 0 2 8 4 】

ix) (5S)-5-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.37分、ES+ve 542(MH)⁺。

【 0 2 8 5 】

実施例17: 2-{3-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミドアセテート

20

i) 2-[3-(3-ヨードフェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

DMF (20ml) 中の3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (1g) の溶液を、20にて水素化ナトリウム (60%の油分散液、158mg) および2-プロモアセトアミド (1.36g) で処理した。2時間後、反応混合物を2M HCl水溶液で処理し、EtOAcで抽出し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biotage (40g) を用いEtOAcで溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (638mg)。LCMS RT = 2.32分。

【 0 2 8 6 】

ii) 2-[3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.17分。

30

【 0 2 8 7 】

iii) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.50分。

【 0 2 8 8 】

iv) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.59分。

40

【 0 2 8 9 】

v) 2-{3-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミドアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.23分、ES+ve 571(MH)⁺。

【 0 2 9 0 】

実施例18: ギ酸を含む5-[4-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン化合物 (1:1)

50

i) メチルN-(アミノカルボニル)-4-ヨード-L-フェニルアラニネート

実施例15ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.78分。

【0291】

ii) 5-(4-ヨードベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例15vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.54分。

【0292】

iii) 5-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブタ-1-イニル]ベンジル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3viiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.22分。

10

【0293】

iv) 5-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブチル]ベンジル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3ixに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.41分。

【0294】

v) ギ酸を含む5-[4-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル}オキシ)ブチル]ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオン化合物(1:1)

実施例3xに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。

20

【0295】

実施例19:1-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル}オキシ)ブチル]フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

i) N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-(3-ヨードフェニル)尿素

DCM (10ml) 中の3-ヨードフェニルイソシアナート (1.1g) の懸濁液をアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.49ml) で処理し、窒素下で20℃にて24時間撹拌した。MeOHの添加により反応混合物を停止させた。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た (1.35g)。LCMS RT = 2.92分。

【0296】

30

ii) 1-(3-ヨードフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-(3-ヨードフェニル)尿素 (618mg) を酢酸 (10ml) および水 (1ml) に溶解し、混合物を20℃にて17時間撹拌し、次に0.5時間にわたり100℃まで加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液をNaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥し、10gのシリカBond Elutカートリッジを用いEtOAc-石油エーテル (1:7~1:1) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (130mg)。LCMS RT = 2.66分。

【0297】

iii) 1-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル}オキシ)ブチル]フェニル]-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

40

例えば実施例5ii~5viに記載されている方法を用いて製造できる。LCMS RT = 2.28分、ES+ve 498 (MH)⁺。

【0298】

実施例20:3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ]ヘキシル}オキシ)ブチル]フェニル]-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 3-(3-ヨードフェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

ジクロロメタン (2ml) 中のBOC-L-メチルアラニン (1.01g) およびジイソプロピルエチルアミン (1.74ml) をテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェ

50

ート (1.32g) で処理し、混合物を18時間攪拌した。ジクロロメタン (2ml) 中の3-ヨードアニリン (1.09g) を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン (1ml) を添加した。混合物を84時間攪拌し、次に溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcと2M HClとで分配した。有機溶液を2M HCl、炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。濾液を濃縮し、次にジクロロメタン-シクロヘキサン (1:1、20ml) 中で摩砕して、固体 (740mg) を得た。溶液を、2つの10gシリカBond Elut カートリッジを用いジクロロメタンで溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、更なる固体 (633mg) を得た。LCMS RT = 3.41分。この固体 (735mg) をDMF (3ml) に溶解し、次に水素化ナトリウム (60%の油分散液、109mg) で処理した。混合物を室温で一夜攪拌し、次に3時間にわたり75℃まで加熱した。溶媒を減圧下で除去し、ジオキサン中の4M HClで処理した。得られた溶液を2時間にわたり75℃にて加熱し、濃縮し、残渣をEt₂O中で摩砕して、表題化合物を得た (487mg)。LCMS RT = 2.79分。

10

【0299】

ii) 3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.51分。

【0300】

iii) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

20

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.72分。

【0301】

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.60分。

【0302】

v) 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

30

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.47分、ES+ve 542 (MH)⁺。

【0303】

実施例21: 3-[3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)フェニル]-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 7-[3-{3-[3-(メチルスルホニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}プロピル)オキシ]ヘブチルメタンスルホネート

実施例1viiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.80分。

【0304】

40

ii) 3-(3-{3-[7-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘブチル)オキシ]プロピル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例1xiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.85分。

【0305】

iii) 3-[3-(3-{[7-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)フェニル]-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.54分、ES+ve 592 (MH)⁺。

50

【0306】

実施例22: 1-[3-(3-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}プロピル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 1-{3-[3-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)プロパ-1-イニル]フェニル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例4iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.43分。

【0307】

ii) 1-{3-[3-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)プロピル]フェニル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3ixに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.42分。

【0308】

iii) 1-(3-{3-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]プロピル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3xに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.60分。

【0309】

iv) 1-[3-(3-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}プロピル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.34分、ES+ve 500 (MH)⁺。

【0310】

実施例23: N-[1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]尿素アセテート

i) N-[1-(3-ヨードベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]尿素

アラントイン (1.58g) を、窒素下で21 ° にて、DMF (25ml) 中の臭化メタ-ヨードベンジル (2.97g) と共に攪拌し、水素化ナトリウム (60% の油分散液; 0.40g) を5分間かけて添加した。2時間後、溶液をEtOAcと水とで分配し、塩酸を添加してpH 3にした。分離した水層を更なるEtOAcで抽出し、1つに合わせた有機層を水および食塩水で2回洗浄した。乾燥 (MgSO₄) した後、溶液を20mlまで濃縮した。1時間後、濾過により固体を回収し、EtOAcで洗浄した。残渣をEtOAc (50ml) と共に沸騰させ、そのスラリーを放置冷却した。濾過により固体を回収し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (0.507g)。LCMS RT= 2.44分。

【0311】

ii) N-[1-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]尿素

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 3.29分。

【0312】

iii) N-[1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}ベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]尿素

実施例5ivに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.57分。

【0313】

iv) N-[1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]尿素

実施例5vに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT= 2.61分。

【0314】

v) N-{1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}尿素アセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.36分、ES+ve 586 (MH)⁺。

【0315】

実施例24:3-ベンジル-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

10

i) 3-ベンジル-1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (0.5g) を無水DMF (10ml) に取り、水素化ナトリウム (60%の油分散液、73mg) で処理し、窒素下で20分間撹拌した。臭化ベンジル (0.295ml) を添加し、撹拌を3時間継続した。2M HCl (100ml) を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。1つに合わせた抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml)、食塩水 (50ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。これをMeOHから再結晶させて、表題化合物を得た (0.255g)。LCMS RT 3.53分。

【0316】

ii) 3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

20

実施例5iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.99分。

【0317】

iii) 3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.02分。

【0318】

iv) 3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

実施例5v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.08分。

【0319】

v) 3-ベンジル-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.81分、ES+ve 604 (MH)⁺。

【0320】

実施例25:1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

40

i) 1-(3-ヨードフェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (0.588g) を水 (13ml) に懸濁し、水酸化カリウム (0.37g) で処理した。反応物を温浴 (45) に入れ、硫酸ジメチル (0.784 ml) で処理した。4時間撹拌した後、反応混合物を冷却し、濾過した。ケーキを水で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (0.381g)。LCMS RT = 2.94分。

【0321】

ii) 1-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.64分。

50

【0322】

iii) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.79分。

【0323】

iv) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.76分。

【0324】

v) 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-3-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.48分、ES+ve 527 (MH)⁺。

【0325】

実施例26: エチル{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセテートアセテート

i) エチル[3-(3-ヨードフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセテート

1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (0.5g) を無水DMF (10ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60%の油分散液、73mg) で処理し、窒素下で撹拌した。20分後、クロロ酢酸エチル (0.255ml) を添加した。3時間後、2M HCl (100ml) を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。1つに合わせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。ジ-tert-ブチルエーテル (2回 × 10ml) で摩砕して、表題化合物を得た (0.571g)。LCMS RT = 3.21分。

【0326】

ii) エチル[3-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセテート

実施例5iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.79分。

【0327】

iii) エチル[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセテート

実施例5iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.85分。

【0328】

iv) エチル[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセテート

実施例5v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.93分。

【0329】

v) エチル{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセテートアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.65分、ES+ve 600 (MH)⁺。

【0330】

実施例27: 2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル}アセトアミドアセテート

i) 2-[3-(3-ヨードフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

1-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (0.302g) を無水DMF (15ml) 中に取り、プロモアセトアミド (0.399g) で、次に水素化ナトリウム (60%の油分散液、48mg) で処理した。3時間後、pH 6.4のリン酸緩衝液 (50ml) を添加し、反応混合物をEtOAc (3回 × 25ml) で抽出し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Merck 9385、EtOAc、次いで9:1のEtOAc:MeOH) により精製して、表題化合物を得た (0.279g)。LCMS RT = 2.62分。

【0331】

ii) 2-[3-(3-{4-[(6-プロモヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.27分。

【0332】

iii) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.47分。

【0333】

iv) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

実施例5v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.56分。

【0334】

v) 2-{3-[3-(4-{[6-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミドアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.31分、ES+ve 571 (MH)⁺。

【0335】

実施例28: 1-[3-(4-{[6-({[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) エチルN-(3-ヨードベンジル)グリシネート

3-ヨードベンジルアミン塩酸塩 (1.0g) およびジイソプロピルエチルアミン (1.29ml) を無水ジメチルスルホキシド (60ml) 中に取り、プロモ酢酸エチルで処理し、窒素下で2時間撹拌した。2M HCl (1.85ml) および水 (250ml) を添加した。これをEtOAcで抽出し、水相をpH 8となるようにし、EtOAcで抽出した。1つに合わせた抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc-シクロヘキサン-ジイソプロピルエチルアミン (10:89:1、次いで20:79:1) で溶出させるクロマトグラフィー (Biotage、40g) により精製して、表題化合物を得た (0.571g)。LCMS RT 2.02分。

【0336】

ii) 1-(3-ヨードベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

エチルN-(3-ヨードベンジル)グリシネート (0.567g) を1M HCl (3.9ml) およびシアン酸ナトリウム (0.345g) で処理し、次に30分間還流した。濃HCl (4.5ml) を添加し、反応混合物を再度30分間還流した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、次にEtOAc (3回 × 20ml) で摩砕した。1つに合わせた抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た (0.543g)。LCMS RT 2.63分。

【0337】

iii) 1-{3-[4-({[6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブタ-1-イニル]ベンジル}イミダゾリジン-

10

20

30

40

50

2,4-ジオン

実施例3viii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.42分。

【0338】

iv) 1-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ)ブチル]ベンジル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例3ix)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.4分。

【0339】

v) 1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}ベンジル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

実施例3x)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.6分。

【0340】

vi) 1-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)ベンジル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.42分、ES+ve 528 (MH)⁺。

【0341】

実施例29: 1-ベンジル-3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

20

i) 1-ベンジル-3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DMF (20ml) 中の3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (1.7g) の溶液を、20にて水素化ナトリウム (60%の油分散液、280mg) および塩化ベンジル (1.93ml) で処理した。2時間後、反応混合物を2M HCl水溶液で処理し、EtOAcで抽出し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Biotage (40g) を用い石油エーテル-EtOAc (9:1~3:2) で溶出させるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (1.38g)。LCMS RT = 3.27分。

【0342】

ii) 3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-ブromoヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

実施例5iii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.90分。

【0343】

iii) 1-ベンジル-3-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iv)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.92分。

【0344】

iv) 3-ベンジル-1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシシ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

40

実施例5v)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.72分。

【0345】

v) 1-ベンジル-3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]アミノ}ヘキシル]オキシ]ブチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xii)に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.67分、ES+ve 604 (MH)⁺。

【0346】

実施例30: 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フ

50

エニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

i) 3-(3-ヨードフェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

DCM (20ml) 中の3-(3-ヨードフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (950mg) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1ml) の溶液を、20 にて塩化メタンスルホニル (0.453 ml) で処理した。2時間後、反応混合物をDCMで希釈し、2M HCl水溶液 (3回 × 20ml) およびNaHCO₃で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得た (1.15g)。LCMS RT = 2.91分。

【0347】

ii) 3-(3-{4-[(6-プロモヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例5iiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.60分。

【0348】

iii) 3-(3-{4-[(6-{ベンジル[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブタ-1-イニル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例6iに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.94分。

【0349】

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

実施例6iiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.72分。

【0350】

v) 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1-(メチルスルホニル)イミダゾリジン-2,4-ジオンアセテート

実施例1xiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.48分、ES+ve 592(MH)⁺。

【0351】

実施例31: 4-[3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオンアセテート

i) エチル2-[(3-ヨードフェニル)アミノ]カルボニル}ヒドラジンカルボキシレート

ジクロロメタン (20ml) 中のカルバジン酸エチル (1.25g) の溶液を0 にて3-ヨードフェニルイソシアナート (1.7g) で処理した。反応混合物を20 まで放置して温め、2時間撹拌した。エタノール (2ml) を添加し、混合物を0.5時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル中で摩砕した。濾過により白色固体を回収して、表題化合物を得た (2.4g)。LCMS RT = 2.81分。

【0352】

ii) エチル2-[(3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ]ブタ-1-イニル]フェニル}アミノ)カルボニル]ヒドラジンカルボキシレート

実施例3viiiに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.46分。

【0353】

iii) エチル2-[(3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]ヘキシル}オキシ]ブチル]フェニル}アミノ)カルボニル]ヒドラジンカルボキシレート

実施例3ixに記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 3.50分。

【0354】

iv) 4-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-ジメチル-4H-1,3-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシエチル]アミノ}ヘキシル)オキシ]ブチル}フェニル)-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン

実施例 3x に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2.42 分。

【 0 3 5 5 】

v) 4-[3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオンアセテート

実施例 1xii に記載されているのと同様の方法を用いて製造した。LCMS RT = 2 分、ES+ve 515 (MH)⁺。

【 0 3 5 6 】

生物学的活性

上記の化合物の有効性は、ヒト 2 アドレナリン受容体でトランスフェクトしたカエルのメラノフォア（黒色色素細胞）を用いて測定した。細胞をメラトニンと共にインキュベートして、色素の凝集を誘導した。色素の分散は、ヒト 2 アドレナリン受容体に作用する化合物により誘導した。試験化合物の 2 アゴニスト活性は、メラノフォア単層の光透過率の変化（色素の分散の結果として起こる）を引き起こすそれらの能力により評価した。ヒト 2 アドレナリン受容体において、実施例 1 ~ 31 の化合物は 1 μm 以下の IC₅₀ 値を有していた。

【 0 3 5 7 】

それ以外の アドレナリン受容体サブタイプの有効性は、ヒト 1 アドレナリン受容体またはヒト 3 アドレナリン受容体のいずれかでトランスフェクトしたチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いて測定した。アゴニスト活性は、細胞内サイクリック AMP の変化を測定することにより評価した。

【 0 3 5 8 】

本記載および特許請求の範囲が一部を構成している出願は、いずれの後続出願に対しても優先権主張の基礎として使うことができる。そうした後続出願の特許請求の範囲は、本明細書中で記載されているあらゆる特徴またはそれらの組合せに向けられているかもしれない。それらは製品、組成物、方法、または使用の特許請求の範囲の形態を取ることが可能であり、例として（しかし限定するものではないが）添付の特許請求の範囲を包含し得る。

10

20

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/070490 A1(51) International Patent Classification: C07D 233/74
A61K 31/095, A61P 11/08, C07D 233/70, 233/84, 249/12

(21) International Application Number: PCT/JP02/02317

(22) International Filing Date: 4 March 2002 (04.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0105740.5 8 March 2001 (08.03.2001) GB
0126994.3 9 November 2001 (09.11.2001) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COF, Diane,
Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage SG1 2NY (GB); MONTEITH, Michael, John
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Temple Hill, Dartford, Kent
DA1 5AH (GB); PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
SG1 2NY (GB).

(74) Agents: FLORENCE, Julia, Anne et al.; Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, 980 Great West Road (CN925.1), Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

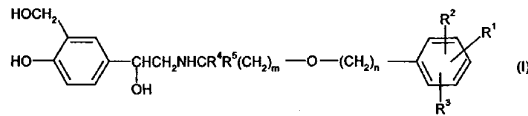
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MY, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AGONISTS OF BETA-ADRENOCEPTORS



(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I), to a process for their manufacture, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in therapy, in particular their use in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

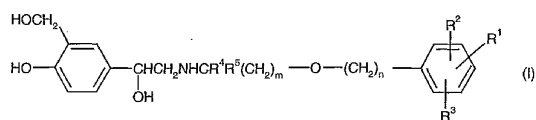
AGONISTS OF BETA-ADRENOCEPTORS

The present invention is concerned with phenethanolamine derivatives, processes for their preparation, compositions containing them and their use in medicine, particularly in the prophylaxis and treatment of respiratory diseases.

Certain phenethanolamine compounds are known in the art as having selective stimulant action at β_2 -adrenoreceptors and therefore having utility in the treatment of bronchial asthma and related disorders. Thus GB 2 140 800 describes phenethanolamine compounds including 4-hydroxy- α^1 -[[(6-(4-phenylbutoxy)hexyl)amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylate (salmeterol xinafoate) which is now used clinically in the treatment of such medical conditions.

Although salmeterol and the other commercially available β_2 -adrenoreceptor agonists are effective bronchodilators, the maximum duration of action is 12 hours, hence twice daily dosing is often required. There is therefore a clinical need for compounds having potent and selective stimulant action at β_2 -adrenoreceptors and having an advantageous profile of action.

According to the present invention, there is provided a compound of formula (I)



or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein:

m is an integer of from 2 to 8;

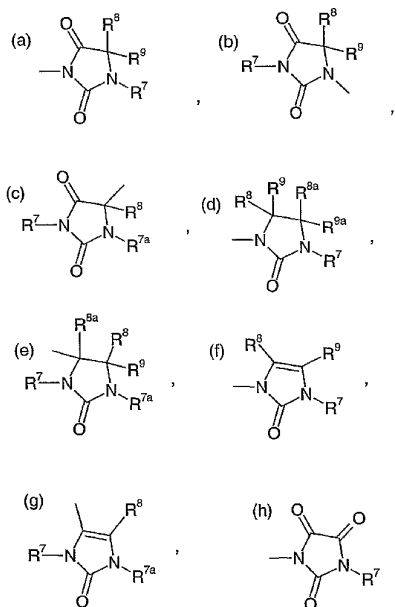
n is an integer of from 3 to 11, preferably from 3 to 7;

with the proviso that m + n is 5 to 19, preferably 5 to 12;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

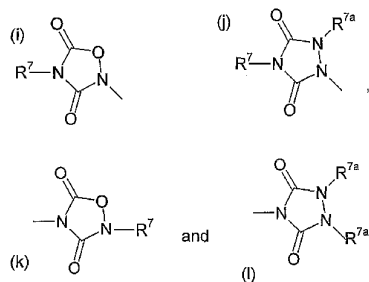
2

 R^1 is $-X-R^6$; whereinX is selected from $-(CH_2)_p-$ and C_{2-6} alkenylene;5 R^6 is selected from

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

3



5 R⁷ and R^{7a} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C(O)R^{7b}, C(O)NHR^{7b}, phenyl, naphthyl, hetaryl, and phenyl(C₁₋₄alkyl)-, and R⁷ and R^{7a} are optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, -NHC(O)(C₁₋₆alkyl), -SO₂(C₁₋₆alkyl), -SO₂(phenyl), -CO₂H, and -CO₂(C₁₋₄alkyl);

10 R^{7b} is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, phenyl, naphthyl, hetaryl, and phenyl(C₁₋₄alkyl), and R^{7b} is optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, -NHC(O)(C₁₋₆alkyl), -SO₂(C₁₋₆alkyl), -SO₂(phenyl), -CO₂H, and -CO₂(C₁₋₄alkyl);

15 R⁸, R^{8a}, R⁹ and R^{9a} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, phenyl, naphthyl, hetaryl, phenyl(C₁₋₄alkyl)-, -NR^{10a}SO₂R¹⁰, -NR^{10a}C(O)NR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, and C₁₋₆alkyl substituted by -CO₂R¹⁰ or -C(O)NR¹⁰R¹¹;

20 R¹⁰, R^{10a} and R¹¹ are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, and phenyl(C₁₋₄alkyl)-;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

4

p is an integer from 0 to 6, preferably from 0 to 4:

R^2 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, halo, and C_{1-6} haloalkyl;

- 5 R^3 is selected from hydrogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, $-NR^7CONR^7R^{7a}$ and $-SO_2NR^8R^8$;

- 10 wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, and phenyl (C_{1-4} alkyl), or R^a and R^b , together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring; and R^a and R^b are each optionally substituted by one or two groups selected from halo, C_{1-6} alkyl, and C_{1-6} haloalkyl; and

- 15 R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R^4 and R^5 is not more than 4.

In the definition of X, the term alkenylene includes both *cis* and *trans* structures. Examples of suitable alkenylene groups include $-\text{CH}=\text{CH}-$.

- 20 In the definition of R^3 , where R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered nitrogen containing ring the term "5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring" means a 5-, 6-, or 7- membered saturated or unsaturated ring which includes the sulphonamide nitrogen atom and optionally 1 or 2
25 other heteroatoms independently selected from nitrogen, sulphur, and oxygen. Suitable examples of such a ring include piperidinyl, morpholinyl, and piperazinyl.

- In the definition of R^7 , the term "hetaryl" means a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, such as thienyl, pyridyl or imidazolyl.

- 30 In the compounds of formula (I) R^2 and R^3 preferably each represent hydrogen.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

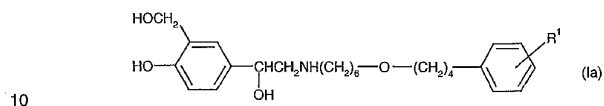
5

In the compounds of formula (I), R^4 and R^5 are preferably independently selected from hydrogen and methyl, more preferably R^4 and R^5 are both hydrogen.

In the compounds of formula (I), m is suitably 3, 4, 5 or 6 and n is suitably 3, 4, 5 or 6.

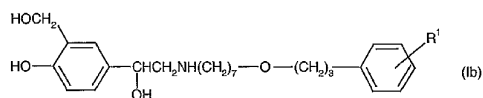
5 Preferably m is 5 and preferably n is 4 or 5, such that m + n is 8, 9 or 10, preferably 9.

According to a preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula (Ia)



or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein R^1 is as defined above for formula (I).

15 According to a further preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula (Ib)



20 or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein R^1 is as defined above for formula (I).

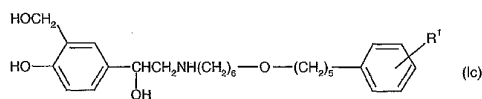
According to a yet further preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula (Ic):

25

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

6



5 or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein R^1 is a defined above for formula (I).

Compounds or formulae (Ia) and (Ic) are particularly preferred.

10 In the compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) the group R^1 is preferably attached to the meta-position relative to the $-O-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)_3-$ or $-O-(CH_2)_5$ link respectively.

15 In the compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) the group R^6 is preferably linked to the moiety X or directly to the phenyl ring via one of the ring nitrogen atoms of the group R^6 . Advantageously the group R^6 is selected from the groups (a), (b), (d) and (f).

In the compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic), R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 and R^{9a} are preferably all hydrogen.

20 Particularly preferred are compounds wherein R^5 is selected from the groups (a), (b), (d) and (f) and R^7 , R^{7a} , R^8 and R^9 are all hydrogen.

Also particularly preferred are compounds wherein R^6 is a group (a) and R^9 represents $-NHCONH_2$ and compounds wherein R^6 is a group (b) and R^7 represents $-CH_2CONH_2$.

25 It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described hereinabove.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

7

The compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) include an asymmetric centre, namely the carbon atom of the



5 group. The present invention includes both (S) and (R) enantiomers either in substantially pure form or admixed in any proportions. Preferably, the compounds of the invention are in the form of the (R) enantiomers.

10 Similarly, where R⁴ and R⁵ are different groups, the carbon atom to which they are attached is an asymmetric centre and the present invention includes both (S) and (R) enantiomers at this centre either in substantially pure form or admixed in any proportions.

15 Thus the compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) include all enantiomers and diastereoisomers as well as mixtures thereof in any proportions.

Preferred compounds of the invention include:

20 3-[3-(4-[[6-[(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
3-[3-(3-[[7-[(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]heptyl]oxy)propyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
1-[3-(4-[[6-[(2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2-one;
25 1-[3-(4-[[6-[(2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)-amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
3-[3-(4-[[6-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
3-[3-(4-[[6-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
30 3-[3-(4-[[6-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

8

- 3-[3-(4-[[6-(((2*S*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 3-[4-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 5 3-[2-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione;
 3-[3-(5-[[5-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)pentyl]oxy)pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 10 3-[3-(5-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 3-[3-(6-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)hexyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 15 (5*R*)-5-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione;
 (5*S*)-5-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]-5-methylimidazolidine-2,4-
 20 dione;
 2-[3-(3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]-2,4-dioxolimidazolidin-1-yl)acetamide;
 5-[4-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione;
 25 1-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one;
 3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-
 30 2,4-dione;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

9

- 3-[3-(3-[[7-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)heptyloxy]propyl)phenyl]-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione;
- 5 1-[3-(3-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]propyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione; *N*-(1-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)urea;
- 10 3-benzyl-1-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 1-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]-3-methylimidazolidine-2,4-dione;
- 15 {3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl];
- 2-[3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetamide;
- 20 1-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)benzyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 1-Benzyl-3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 25 3-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione; and
- 4-[3-(4-[[6-(((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyloxy]butyl)phenyl]-1,2,4-triazolidine-3,5-dione;
- 30 and salts, solvates, and physiologically functional derivatives thereof.

Particularly preferred compounds of the invention include:

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

10

- 3-[3-(4-[[6-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 3-[3-(4-[[6-[[[(2S)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 5 3-[3-(4-[[6-[[[(2R/S)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
 2-[3-[3-(4-[[6-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl)phenyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide acetate;
 10 *N*-(1-[3-(4-[[6-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl)benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea acetate;
 3-[3-(5-[[6-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]pentyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
 15 acetate;

and salts, solvates, and physiologically functional derivatives thereof.

- Especially preferred is 3-[3-(4-[[6-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione and
 20 salts, solvates, and physiologically functional derivatives thereof.

- Salts and solvates of compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) which are suitable for use in medicine are those wherein the counterion or associated solvent is
 25 pharmaceutically acceptable. However, salts and solvates having non-pharmaceutically acceptable counterions or associated solvents are within the scope of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates, and physiologically functional derivatives.

- 30 By the term "physiologically functional derivative" is meant a chemical derivative of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) having the same physiological function as the free compound of formula (I), (Ia) (Ib) and (Ic), for example, by being convertible in the

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

11

body thereto. According to the present invention, examples of physiologically functional derivatives include esters.

- Suitable salts according to the invention include those formed with both organic and inorganic acids or bases. Pharmaceutically acceptable acid addition salts include those formed from hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, citric, tartaric, phosphoric, lactic, pyruvic, acetic, trifluoroacetic, triphenylacetic, sulphamic, sulphanylic, succinic, oxalic, fumaric, maleic, malic, glutamic, aspartic, oxaloacetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, arylsulphonic (for example p-toluenesulphonic, benzenesulphonic, naphthalenesulphonic or naphthalenedisulphonic), salicylic, glutaric, gluconic, tricarballic, cinnamic, substituted cinnamic (for example, phenyl, methyl, methoxy or halo substituted cinnamic, including 4-methyl and 4-methoxycinnamic acid), ascorbic, oleic, naphthoic, hydroxynaphthoic (for example 1- or 3-hydroxy-2-naphthoic), naphthaleneacrylic (for example naphthalene-2-acrylic), benzoic, 4-methoxybenzoic, 2- or 4-hydroxybenzoic, 4-chlorobenzoic, 4-phenylbenzoic, benzeneacrylic (for example 1,4-benzenediacrylic) and isethionic acids. Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium, alkaline earth metal salts such as those of calcium and magnesium and salts with organic bases such as dicyclohexyl amine and N-methyl-D-glucamine.
- Pharmaceutically acceptable esters of the compounds of formula (I), (Ia), (Ib) and (Ic) may have a hydroxyl group converted to a C₁₋₈alkyl, aryl, aryl C₁₋₈ alkyl, or amino acid ester.
- As mentioned above, the compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) are selective β_2 -adrenoreceptor agonists as demonstrated using functional or reporter gene readout from cell lines transfected with human beta-adrenoreceptors as described below. Compounds according to the present invention also have the potential to combine long duration of effect with rapid onset of action. Furthermore, certain compounds have shown an improved therapeutic index in animal models relative to existing long-acting β_2 -agonist bronchodilators. As such, compounds of the invention may be suitable for once-daily administration.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

12

Therefore, compounds of formulae (I), (Ia), (Ib) and (Ic) and their pharmaceutically acceptable salts, solvates, and physiologically functional derivatives have use in the prophylaxis and treatment of clinical conditions for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated. Such conditions include diseases associated with reversible
5 airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) (e.g. chronic and wheezy bronchitis, emphysema), respiratory tract infection and upper respiratory tract disease.

Other conditions which may be treated include premature labour, depression,
10 congestive heart failure, skin diseases (e.g. inflammatory, allergic, psoriatic, and proliferative skin diseases), conditions where lowering peptic acidity is desirable (e.g. peptic and gastric ulceration) and muscle wasting disease.

Accordingly, the present invention provides a method for the prophylaxis or treatment of
15 a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) and (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof. In particular,
20 the present invention provides such a method for the prophylaxis or treatment of a disease associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory tract infection or upper respiratory tract disease. In a further aspect the present invention provides such a method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition selected from premature labour,
25 depression, congestive heart failure, skin diseases (e.g. inflammatory, allergic, psoriatic, and proliferative skin diseases), conditions where lowering peptic acidity is desirable (e.g. peptic and gastric ulceration) or muscle wasting disease.

In the alternative, there is also provided a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof
30 for use in medical therapy, particularly, for use in the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated. In particular, there is provided a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

13

- physiologically functional derivative thereof for the prophylaxis or treatment of a disease associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory tract infection or upper respiratory tract disease. In a further aspect, there is provided a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof for the prophylaxis or treatment of a clinical condition selected from premature labour, depression, congestive heart failure, skin diseases (e.g. inflammatory, allergic, psoriatic, and proliferative skin diseases), conditions where lowering peptic acidity is desirable (e.g. peptic and gastric ulceration) or muscle wasting disease.
- The present invention also provides the use of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated, for example a disease associated with reversible airways obstruction such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), respiratory tract infection or upper respiratory tract disease. In a further aspect, there is provided a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition selected from premature labour, depression, congestive heart failure, skin diseases (e.g. inflammatory, allergic, psoriatic, and proliferative skin diseases), conditions where lowering peptic acidity is desirable (e.g. peptic and gastric ulceration) and muscle wasting disease.
- The amount of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular compound, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated. The compounds of the invention may be administered by inhalation at a dose of from 0.0005mg to 10 mg, preferably 0.005mg to 0.5mg. The dose range for adult humans is generally from 0.0005 mg to 100mg per day and preferably 0.01 mg to 1mg per day.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

14

While it is possible for the compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical formulation.

5 Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.

10 Hereinafter, the term "active ingredient" means a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, 15 intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), inhalation (including fine particle dusts or mists which may be generated by means of various types of metered dose pressurised aerosols, nebulisers or insufflators), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The 20 formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely 25 divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented 30 as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

15

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example saline or water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine, or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (*carrier substance*) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 20µg-10mg of the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient. Alternatively, the compound of the invention may be presented without excipients. Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi-dose delivery, the formulation can be pre-metered (eg as in Diskus, see GB 2242134 or Diskhaler, see GB 2178965, 2129691 and 2169265) or metered in use (eg as in Turbuhaler, see EP 69715). An example of a unit-dose device

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

16

is Rotahaler (see GB 2064336). The Diskus inhalation device comprises an elongate strip formed from a base sheet having a plurality of recesses spaced along its length and a lid sheet hermetically but peelably sealed thereto to define a plurality of containers, each container having therein an inhalable formulation containing a compound of formula (I) preferably combined with lactose. Preferably, the strip is sufficiently flexible to be wound into a roll. The lid sheet and base sheet will preferably have leading end portions which are not sealed to one another and at least one of the said leading end portions is constructed to be attached to a winding means. Also, preferably the hermetic seal between the base and lid sheets extends over their whole width. The lid sheet may preferably be peeled from the base sheet in a longitudinal direction from a first end of the said base sheet.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be excipient free or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants eg oleic acid or lecithin and cosolvents eg ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (eg an aluminium canister) closed with a valve (eg a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system is usually 1-10 μ m, preferably 2-5 μ m. Particles having a size above 20 μ m are generally too large when inhaled to reach the small airways. To achieve these particle sizes the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

17

micronisation. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline. When an excipient such as lactose is employed, generally, the particle size of the excipient will be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, wherein not more than 85% of lactose particles will have a MMD of 60-90 μ m and not less than 15% will have a MMD of less than 15 μ m.

Intranasal sprays may be formulated with aqueous or non-aqueous vehicles with the addition of agents such as thickening agents, buffer salts or acid or alkali to adjust the pH, isotonicity adjusting agents or anti-oxidants.

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose an acacia.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as hereinbefore recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

18

The compounds and pharmaceutical formulations according to the invention may be used in combination with or include one or more other therapeutic agents, for example selected from anti-inflammatory agents, anticholinergic agents (particularly an M₁, M₂, M₁/M₂ or M₃ receptor antagonist), other β_2 -adrenoreceptor agonists, antiinfective agents (e.g. antibiotics, antivirals), or antihistamines. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with one or more other therapeutically active agents, for example selected from an anti-inflammatory agent (for example a corticosteroid or an NSAID), an anticholinergic agent, another β_2 -adrenoreceptor agonist, an antiinfective agent (e.g. an antibiotic or an antiviral), or an antihistamine. Preferred are combinations comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with a corticosteroid, and/or an anticholinergic, and/or a PDE-4 inhibitor. Preferred combinations are those comprising one or two other therapeutic agents.

It will be clear to a person skilled in the art that, where appropriate, the other therapeutic ingredient(s) may be used in the form of salts, (e.g. as alkali metal or amine salts or as acid addition salts), or prodrugs, or as esters (e.g. lower alkyl esters), or as solvates (e.g. hydrates) to optimise the activity and/or stability and/or physical characteristics (e.g. solubility) of the therapeutic ingredient. It will be clear also that where appropriate, the therapeutic ingredients may be used in optically pure form.

Suitable anti-inflammatory agents include corticosteroids and NSAIDs. Suitable corticosteroids which may be used in combination with the compounds of the invention are those oral and inhaled corticosteroids and their pro-drugs which have anti-inflammatory activity. Examples include methyl prednisolone, prednisolone, dexamethasone, fluticasone propionate, 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcabonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy- androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl) ester, beclomethasone esters (e.g. the 17-propionate ester or the 17,21-dipropionate ester), budesonide, flunisolide, mometasone esters (e.g. the furoate ester), triamcinolone acetonide,

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

19

rofleponide, ciclesonide, butixocort propionate, RPR-106541, and ST-126. Preferred corticosteroids include fluticasone propionate, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -[(4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonyl)oxy]-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester and 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester, more preferably 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carbothioic acid *S*-fluoromethyl ester.

Suitable NSAIDs include sodium cromoglycate, nedocromil sodium, phosphodiesterase (PDE) inhibitors (e.g. theophylline, PDE4 inhibitors or mixed PDE3/PDE4 inhibitors), leukotriene antagonists, inhibitors of leukotriene synthesis, iNOS inhibitors, tryptase and elastase inhibitors, beta-2 integrin antagonists and adenosine receptor agonists or antagonists (e.g. adenosine 2a agonists), cytokine antagonists (e.g. chemokine antagonists) or inhibitors of cytokine synthesis. Suitable other β_2 -adrenoreceptor agonists include salmeterol (e.g. as the xinafoate), salbutamol (e.g. as the sulphate or the free base), formoterol (e.g. as the fumarate), fenoterol or terbutaline and salts thereof.

Of particular interest is use of the compound of formula (I) in combination with a phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor or a mixed PDE3/PDE4 inhibitor. The PDE4-specific inhibitor useful in this aspect of the invention may be any compound that is known to inhibit the PDE4 enzyme or which is discovered to act as a PDE4 inhibitor, and which are only PDE4 inhibitors, not compounds which inhibit other members of the PDE family as well as PDE4. Generally it is preferred to use a PDE4 inhibitor which has an IC₅₀ ratio of about 0.1 or greater as regards the IC₅₀ for the PDE4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC₅₀ for the form which binds rolipram with a low affinity. For the purposes of this disclosure, the cAMP catalytic site which binds R and S rolipram with a low affinity is denominated the "low affinity" binding site (LPDE 4) and the other form of this catalytic site which binds rolipram with a high affinity is denominated the "high affinity" binding site (HPDE 4). This term "HPDE4" should not be confused with the term "hPDE4" which is used to denote human PDE4.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

20

Initial experiments may be conducted to establish and validate a [3 H]-rolipram binding assay. Details of this work are given in the Binding Assays described in detail below.

Phosphodiesterase and Rolipram Binding Assays

5 Assay method 1A

Isolated human monocyte PDE4 and hrPDE (human recombinant PDE4) was determined to exist primarily in the low affinity form. Hence, the activity of test compounds against the low affinity form of PDE4 can be assessed using standard assays for PDE4 catalytic activity employing 1 μ M [3 H]cAMP as a substrate (Torphy et al., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp1798-1804, 1992).

10 Rat brain high speed supernatants were used as a source of protein and both enantiomers of [3 H]-rolipram were prepared to a specific activity of 25.6 Ci/mmol. Standard assay conditions were modified from the published procedure to be identical to the PDE assay conditions, except for the last of the cAMP: 50mM Tris HCl (pH 7.5),
15 5 mM MgCl₂, 50 μ M 5'-AMP and 1 nM of [3 H]-rolipram (Torphy et al., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp1798-1804, 1992). The assay was run for 1 hour at 30° C. The reaction was terminated and bound ligand was separated from free ligand using a Brandel cell harvester. Competition for the high affinity binding site was assessed under conditions that were identical to those used for measuring low affinity PDE
20 activity, expect that [3 H]-cAMP was not present.

Assay method 1B

Measurement of Phosphodiesterase Activity

25 PDE activity was assayed using a [3 H]cAMP SPA or [3 H]cGMP SPA enzyme assay as described by the supplier (Amersham Life Sciences). The reactions were conducted in 96-well plates at room temperature, in 0.1 ml of reaction buffer containing (final concentrations): 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, [3 H]cAMP or [3 H] cGMP (approximately 2000 dpm/pmol), enzyme and various concentrations of the inhibitors. The assay was allowed to proceed for 1 hr and was terminated by adding 50
30 μ l of SPA yttrium silicate beads in the presence of zinc sulfate. The plates were shaken and allowed to stand at room temperature for 20 min. Radiolabeled product formation was assessed by scintillation spectrometry.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

21

[³H]R-rolipram binding assay

The [³H]R-rolipram binding assay was performed by modification of the method of Schneider and co-workers, see Nicholson, *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, pp.19-27 (1991) and McHale *et al.*, Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991). R-rolipram binds to the catalytic site of PDE4 see Torphy *et al.*, Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp. 376-384 (1991). Consequently, competition for [³H]R-rolipram binding provides an independent confirmation of the PDE4 inhibitor potencies of unlabeled competitors. The assay was performed at 30°C for 1 hr in 0.5 µl buffer containing (final concentrations): 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 0.05% bovine serum albumin, 2 nM [³H]R-rolipram (5.7 x 10⁴ dpm/pmol) and various concentrations of non-radiolabeled inhibitors. The reaction was stopped by the addition of 2.5 ml of ice-cold reaction buffer (without [³H]R-rolipram) and rapid vacuum filtration (Brandel Cell Harvester) through Whatman GF/B filters that had been soaked in 0.3% polyethylenimine. The filters were washed with an additional 7.5 ml of cold buffer, dried, and counted via liquid scintillation spectrometry.

The preferred PDE4 inhibitors of use in this invention will be those compounds which have a salutary therapeutic ratio, i.e., compounds which preferentially inhibit cAMP catalytic activity where the enzyme is in the form that binds rolipram with a low affinity, thereby reducing the side effects which apparently are linked to inhibiting the form which binds rolipram with a high affinity. Another way to state this is that the preferred compounds will have an IC₅₀ ratio of about 0.1 or greater as regards the IC₅₀ for the PDE4 catalytic form which binds rolipram with a high affinity divided by the IC₅₀ for the form which binds rolipram with a low affinity.

A further refinement of this standard is that of one wherein the PDE4 inhibitor has an IC₅₀ ratio of about 0.1 or greater; said ratio is the ratio of the IC₅₀ value for competing with the binding of 1 nM of [³H]R-rolipram to a form of PDE4 which binds rolipram with a high affinity over the IC₅₀ value for inhibiting the PDE4 catalytic activity of a form which binds rolipram with a low affinity using 1 µM [³H]-cAMP as the substrate.

Examples of useful PDE4 inhibitors are:

(R)-(+)-1-(4-bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidone;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

22

(R)-(+)-1-(4-bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidone;
 3-(cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-
 2-pyrrolidone;
 cis 4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carboxylic acid];
 5 cis-[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol];
 (R)-(+)-ethyl [4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-ylidene]acetate; and
 (S)-(-)-ethyl [4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-ylidene]acetate.

Most preferred are those PDE4 inhibitors which have an IC₅₀ ratio of greater than 0.5,
 10 and particularly those compounds having a ratio of greater than 1.0. Preferred
 compounds are *cis* 4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-
 carboxylic acid, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-
 difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one and *cis*-[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-
 difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]; these are examples of compounds which bind
 15 preferentially to the low affinity binding site and which have an IC₅₀ ratio of 0.1 or
 greater.

Other compounds of interest include:

Compounds set out in U.S. patent 5,552,438 issued 03 September, 1996; this patent
 20 and the compounds it discloses are incorporated herein in full by reference. The
 compound of particular interest, which is disclosed in U.S. patent 5,552,438, is *cis*-4-
 cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclohexane-1-carboxylic acid (also
 known as cilomast) and its salts, esters, pro-drugs or physical forms;

AWD-12-281 from Asta Medica (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem
 (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS reference No. 247584020-9); a 9-
 benzyladenine derivative nominated NCS-613 (INSERM); D-4418 from Chiroscience
 and Schering-Plough; a benzodiazepine PDE4 inhibitor identified as CI-1018 (PD-
 168787) and attributed to Pfizer; a benzodioxole derivative disclosed by Kyowa Hakko
 30 in WO99/16766; K-34 from Kyowa Hakko; V-11294A from Napp (Landells, L.J. *et al.*
 Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl.
 28): Abst P2393); roflumilast (CAS reference No 162401-32-3) and a phthalazinone
 (WO99/47505, the disclosure of which is hereby incorporated by reference) from Byk-

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

23

Gulden; Pumafentrine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamide which is a mixed PDE3/PDE4 inhibitor which has been prepared and published on by Byk-Gulden, now Altana; arofylone under development by Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 from Vemalis; or T-440 (Tanabe Selyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), and T2585.

Other possible PDE-4 and mixed PDE3/PDE4 inhibitors include those listed in WO01/13953, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

Suitable anticholinergic agents are those compounds that act as antagonists at the muscarinic receptor, in particular those compounds which are antagonists of the M₁ and M₂ receptors. Exemplary compounds include the alkaloids of the belladonna plants as illustrated by the likes of atropine, scopolamine, homatropine, hyoscyamine; these compounds are normally administered as a salt, being tertiary amines. These drugs, particularly the salt forms, are readily available from a number of commercial sources or can be made or prepared from literature data via, to wit:

Atropine - CAS-51-55-8 or CAS-51-48-1 (anhydrous form), atropine sulfate - CAS-5908-99-6; atropine oxide - CAS-4438-22-6 or its HCl salt - CAS-4574-60-1 and

methylatropine nitrate - CAS-52-88-0.

Homatropine - CAS-87-00-3, hydrobromide salt - CAS-51-56-9, methylbromide salt - CAS-80-49-9.

Hyoscyamine (*d, l*) - CAS-101-31-5, hydrobromide salt - CAS-306-03-6 and sulfate salt - CAS-6835-16-1.

Scopolamine - CAS-51-34-3, hydrobromide salt - CAS-6533-68-2, methylbromide salt - CAS-155-41-9.

Preferred anticholinergics include ipratropium (e.g. as the bromide), sold under the name Atrovent, oxitropium (e.g. as the bromide) and tiotropium (e.g. as the bromide) (CAS-139404-48-1). Also of interest are: methantheline (CAS-53-46-3), propantheline bromide (CAS- 50-34-9), anisotropine methyl bromide or Valpin 50 (CAS- 80-50-2), cildinium bromide (Quarzan, CAS-3485-62-9), copyrrolate (Robinul), isopropamide iodide (CAS-71-81-8), mepenzolate bromide (U.S. patent 2,918,408), tridihexethyl

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

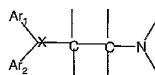
24

chloride (Pathilone, CAS-4310-35-4), and hexocyclium methylsulfate (Tral, CAS-115-63-9). See also cyclopentolate hydrochloride (CAS-5870-29-1), tropicamide (CAS-1508-75-4), trihexyphenidyl hydrochloride (CAS-144-11-6), pirenzepine (CAS-29868-97-1), telenzepine (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, or methoctramine, and the

5 compounds disclosed in WO01/04118, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

Suitable antihistamines (also referred to as H₁-receptor antagonists) include any one or more of the numerous antagonists known which inhibit H₁-receptors, and are safe for

10 human use. All are reversible, competitive inhibitors of the interaction of histamine with H₁-receptors. The majority of these inhibitors, mostly first generation antagonists, have a core structure, which can be represented by the following formula:



15 This generalized structure represents three types of antihistamines generally available: ethanolamines, ethylenediamines, and alkylamines. In addition, other first generation antihistamines include those which can be characterized as based on piperazine and phenothiazines. Second generation antagonists, which are non-sedating, have a

20 similar structure-activity relationship in that they retain the core ethylene group (the alkylamines) or mimic the tertiary amine group with piperazine or piperidine. Exemplary antagonists are as follows:

Ethanolamines: carbinoxamine maleate, clemastine fumarate, diphenylhydramine hydrochloride, and dimenhydrinate.

25 Ethylenediamines: pyrilamine amleate, tripelennamine HCl, and tripelennamine citrate.

Alkylamines: chlorpheniramine and its salts such as the maleate salt, and acrivastine.

Piperazines: hydroxyzine HCl, hydroxyzine pamoate, cyclizine HCl, cyclizine lactate, meclizine HCl, and cetirizine HCl.

30 Piperidines: Astemizole, levocabastine HCl, loratadine or its descarboethoxy analogue, and terfenadine and fexofenadine hydrochloride or another pharmaceutically acceptable salt.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

25

Azelastine hydrochloride is yet another H₁ receptor antagonist which may be used in combination with a PDE4 inhibitor.

Examples of preferred anti-histamines include methapyrilene and loratadine.

- 5 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with a PDE4 inhibitor.

- 10 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with a corticosteroid.

- 15 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with an anticholinergic.

- 20 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with an antihistamine.

- The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with a PDE4 inhibitor and a corticosteroid.

- 25 The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof together with an anticholinergic and a PDE-4 inhibitor.

- 30 The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a physiologically acceptable diluent or carrier represent a further aspect of the invention.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

26

The individual compounds of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations. Appropriate doses of known therapeutic agents will be readily appreciated by those skilled in the art.

5

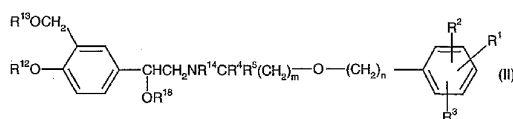
According to a further aspect of the invention, there is provided a process for preparing a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof which comprises a process (a), (b), (c), (d) or (e) as defined below followed by the following steps in any order:

10

- (i) optional removal of any protecting groups;
- (ii) optional separation of an enantiomer from a mixture of enantiomers;
- (iii) optional conversion of the product to a corresponding salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

15

In one general process (a), a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) may be obtained by deprotection of a protected intermediate, for example of formula (II):



20

or a salt or solvate thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , and n are as defined for the compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), and R^{12} , R^{13} , and R^{14} are each independently either hydrogen or a protecting group provided that at least one of R^{12} , R^{13} , and R^{14} is a protecting group, and R^{18} is either hydrogen or a protecting group.

25

Suitable protecting groups may be any conventional protecting group such as those described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, 3rd edition (John Wiley & Sons, 1999). Examples of suitable hydroxyl protecting groups represented by R^{12} and R^{13} are esters such as acetate ester, aralkyl groups such as benzyl, diphenylmethyl, or triphenylmethyl, and tetrahydropyranyl.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

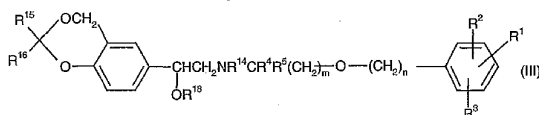
27

Examples of suitable amino protecting groups represented by R^{14} include benzyl, α -methylbenzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, benzyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, and acyl groups such as trichloroacetyl or trifluoroacetyl.

- 5 As will be appreciated by the person skilled in the art, use of such protecting groups may include orthogonal protection of groups in the compounds of formula (I) to facilitate the selective removal of one group in the presence of another, thus enabling selective functionalisation of a single amino or hydroxyl function. For example, the $-\text{CH}(\text{OH})$ group may be orthogonally protected as $-\text{CH}(\text{OR}^{15})$ using, for example, a trialkylsilyl group such as triethylsilyl. A person skilled in the art will also appreciate other
- 10 orthogonal protection strategies, available by conventional means as described in Theodora W Greene and Peter G M Wuts (see above).

- 15 The deprotection to yield a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) may be effected using conventional techniques. Thus, for example, when R^{12} , R^{13} , and/or R^{14} is an aralkyl group, this may be cleaved by hydrogenolysis in the presence of a metal catalyst (e.g. palladium on charcoal).

- 20 When R^{12} and/or R^{13} is tetrahydropyranyl this may be cleaved by hydrolysis under acidic conditions. Acyl groups represented by R^{14} may be removed by hydrolysis, for example with a base such as sodium hydroxide, or a group such as trichloroethoxycarbonyl may be removed by reduction with, for example, zinc and acetic acid. Other deprotection methods may be found in Theodora W Greene and Peter G M Wuts (see above). In a particular embodiment of process (a), R^{12} and R^{13} may together represent a protecting group as in the compound of formula (III):
- 25



WO 02/070490

PCT/EP02/02317

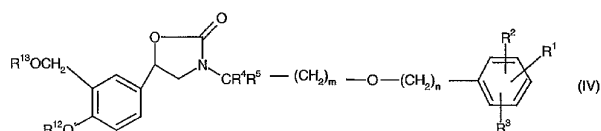
28

or a salt or solvate thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{18} , m , and n are as defined for the compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic), R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl. In a preferred aspect, both R^{15} and R^{16} are methyl.

- 5 The compound of formula (III) may be converted to a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) by hydrolysis with dilute aqueous acid, for example acetic acid or hydrochloric acid in a suitable solvent or by transketalisation in an alcohol, for example ethanol, in the presence of a catalyst such as an acid (for example, toluenesulphonic acid) or a salt (such as pyridinium tosylate) at normal or elevated temperature.

- 10 It will be appreciated that the protecting groups R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} (including the cyclised protecting group formed by R^{15} and R^{16} as depicted in formula (III)) may be removed in a single step or sequentially. The precise order in which protecting groups are removed will in part depend upon the nature of said groups and will be readily apparent to the skilled worker. Preferably, when R^{15} and R^{16} together form a protecting group as in formula (III) this protecting group is removed together with any protecting group on the $CH(OH)$ moiety, followed by removal of R^{14} .

- 15 Depending on the nature of the group R^6 , some compounds of formulae (II) and (III) wherein R^{14} is hydrogen may be prepared from the corresponding compound of formula (IV):



- 25 or a salt or solvate thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , m , and n are as defined for the compound of formula (II) or (III).

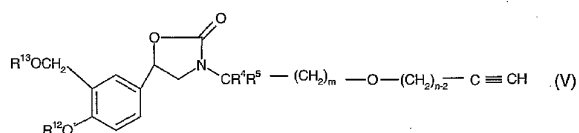
WO 02/070490

PCT/EP02/02317

29

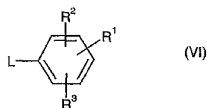
In this process, the group R^5 should be chosen such that it is sufficiently stable to resist hydrolysis under the conditions required to open the oxazolidine ring in the compound of formula (IV) to give a compound of formula (II) or (III).

- 5 The conversion of a compound of formula (IV) to a compound of formula (II) or (III) may be effected by treatment with a base, for example a non-aqueous base, such as potassium trimethylsilanolate, or an aqueous base such as aqueous sodium hydroxide, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran.
- 10 Compounds of formula (IV) may be prepared from the corresponding compound of formula (V):



- 15 or a salt or solvate thereof, wherein R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , m and n are as defined for the compound of formula (II);

by coupling with a compound of formula (VI) or a precursor thereof:



20

wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined for the compound of formula (I) or each may independently represent a precursor for said groups, and L is a leaving group, such as a halo group (typically, bromo or iodo) or a haloalkyl sulphonate (typically, trifluoromethanesulphonate), followed by reduction.

25

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

30

The coupling of a compound of formula (V) with a compound of formula (VI) or a precursor thereof is conveniently effected in the presence of a catalyst system such as bis(triphenylphosphine) palladium dichloride with an organic base such as a trialkylamine, for example triethylamine, in a suitable solvent for example acetonitrile or dimethylformamide. The resulting alkyne may then be reduced, either with or without being isolated to form the compound of formula (IV). The reduction may be effected by any suitable method such as hydrogenation in the presence of a catalyst, for example palladium/charcoal or platinum oxide.

Compounds of formula (VI) are commercially available or may be prepared by methods well known to the person skilled in the art.

A suitable precursor of the compound of formula (VI) would be a compound of formula (VI) in which one or more of the substituents R^1 , R^2 , and R^3 is a group which is convertible to the desired group R^1 , R^2 , and/or R^3 . For example, when R^1 is to be $-XR^6$ and R^6 is to be the group (a), a suitable precursor of the compound of formula (VI) may have the primary amine in place of the substituent R^6 , such that the desired substituent R^1 may be formed by reaction with an appropriate isocyanate to give an urea group $-XNHC(O)NHCH_2C(O)O(C_{1-6} \text{ alkyl})$. Conversion to the desired group R^1 may then be effected by standing the urea in an inert solvent, optionally in the presence of a base such as an inorganic base, for example potassium carbonate or sodium hydride, or an organic base, for example triethylamine or diisopropylethylamine, either before or after the coupling with the compound of formula (V). Alternatively the urea ester group depicted above may be hydrolysed to the corresponding urea carboxylic acid, followed by treatment with a mineral acid such as hydrochloric acid, or a strong organic acid such as p-toluenesulphonic acid, to give the desired hydantoin group. The primary amine may be formed by reduction of a corresponding nitro group.

As a further example, when the group R^1 is to be $-XR^6$ and R^6 is to be the group (b), a suitable precursor might have a primary urea in place of the group R^6 , such that the desired substituent R^1 may be formed by reaction with an appropriate compound of

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

31

formula $(C_{1-6}alkyl)O_2CCR^6R^7L$, wherein L is a leaving group as in the compound of formula (VI), typically chloro.

5 As a yet further example, when the group R^1 is to be $-XR^6$ and R^6 is to be the group (c), a suitable precursor might have a formyl group or a group $-C(O)R^6$ in place of the group R^6 , such that the desired substituent R^1 may be formed by reaction with NaCN and $(NH_4)_2CO_3$ as in G. Wagner, B. Voigt and I. Lischke, Pharmazie, 1981, **36**, 467.

10 As a still further example, when the group R^1 is to be $-XR^6$ and R^6 is to be the group (d), a suitable precursor might have a primary amine in place of the group R^6 , such that the desired substituent R^1 may be formed by reaction with an appropriate isocyanate to give a urea group $-NHC(O)NHCH_2CH_2L$, wherein L is a leaving group as in the compound of formula (VI), typically chloro. Conversion to the desired group R^1 may then be effected by standing the urea in an inert solvent, for example N,N-dimethylformamide, in the
15 presence of a base such as an inorganic base, for example potassium carbonate or sodium hydride, or an organic base, for example triethylamine or diisopropylethylamine, either before or after the coupling with the compound of formula (V).

20 As another example, if the group R^1 is to be $-XR^6$ and R^6 is to be the group (f), a suitable precursor might have an isocyanate in place of the group R^6 . Conversion to the desired group R^6 could then be effected by reaction with a masked amino-aldehyde of formula $H_2NCH_2CH(OC_{1-6}alkyl)_2$ in an inert solvent such as dichloromethane. Cyclization to the desired R^6 group could then be effected by unmasking the aldehyde, for example by treatment with an acid such as aqueous trifluoroacetic acid, as in E.R. Parmee et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, **9**, 749-754.
25

As a further example, if the group R^1 is to be XR^6 and R^6 is to be the group (g) a suitable precursor might have a group $-COCH_2NH_2$ in place of R^6 . Conversion to the desired group R^6 may be effected by treating with cyanic acid, according to the
30 procedure described by Rupe, Chem.Ber 1894, **27**, 582.

As another example, if the group R^1 is to be $-CH_2R^6$ and R^6 is to be the group (h), a suitable precursor might have a group Br in place of the group R^6 , such that the desired

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

32

- substituent R¹ may be formed by coupling with the anion derived by deprotonation of parabanic acid or a suitable derivative thereof, for example by treatment with sodium hydride. Alternatively, if the group R¹ is to be -R⁶ and R⁶ is to be the group (h), a suitable precursor might have an iodo group in place of the group R⁶, such that the
- 5 desired substituent R¹ may be formed by a palladium catalysed condensation with parabanic acid or a suitable derivative thereof.
- An alternative precursor when R¹ is to be -XR⁶ and R⁶ is to be the group (h) would have a primary urea in place of the group R⁶. Conversion to the desired group R⁶ could then
- 10 be effected by reaction with (C₁₋₆alkyl)O₂CCOCl.
- As another example, if the group R¹ is to be XR⁶ and R⁶ is to be the group (i), a suitable precursor might have a group -NHOH in place of the group R⁶. Conversion to the
- 15 desired group R⁶ could then be effected by reaction with chlorocarbonylisocyanate as in M.S. Malamas et al, Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 31-42.
- As another example, if the group R¹ is to be XR⁶ and R⁶ is to be the group (j), a suitable precursor might have a group -NHNH₂ in place of the group R⁶. Conversion to the
- 20 desired group R⁶ could then be effected by reaction with urea in a solvent such as N,N-dimethylformamide, as in J.A. Lenoir and B.L. Johnson, Tetrahedron Letters, 1973, 5123-5126.
- As a still further example, when R¹ is to be the group XR⁶ and R⁶ is to be the group (k) a suitable precursor might have an isocyanate in place of the group R⁶ such that the
- 25 desired substituent R¹ may be formed by treating the isocyanate with hydroxylamine and a chloroformate, eg. an alkyl chloroformate such as ethyl chloroformate, and treating the resulting compound with base, eg. NaOH, to form the desired heterocyclic ring. (G. Zinner and R. Weber, Arch. Pharm. Ber. 1965, 298, 580 - 587).
- 30 As another example, when the group R¹ is to be XR⁶ and R⁶ is to be the group (l) a suitable precursor might be an isocyanate in place of the group R⁶. This may be treated with an alkyl carbazate eg. ethyl carbazate and the resulting product treated with a base

WO 02/070490

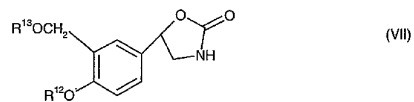
PCT/EP02/02317

33

eg. potassium hydroxide to form the desired heterocycle (W Adam and N Carballeira J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 2874).

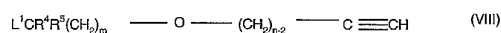
Compounds of formula (V) may be prepared by coupling a compound of formula (VII):

5



or a salt or solvate thereof, wherein R^{12} and R^{13} are as defined for the compound of formula (V) with a compound of formula (VIII):

10



Wherein R^4 , R^5 , m and n are as defined for the compound of formula (V) and L^1 is a leaving group, for example a halo group, (typically bromo or iodo) or a sulphonate such as an alkyl sulphonate (typically methane sulphonate) an aryl sulphonate (typically toluenesulphonate) or a haloalkylsulphonate (typically trifluoromethane sulphonate).

15

The coupling of a compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) may be effected in the presence of a base, such as a metal hydride, for example sodium hydride, or an inorganic base such as cesium carbonate, in an aprotic solvent, for example N,N-dimethylformamide.

20

Compounds of formula (VIII) may be prepared from the corresponding dihaloalkane and hydroxyalkyne by conventional chemistry, typically in the presence of an inorganic base, such as aqueous sodium hydroxide, under phase transfer conditions in the presence of a salt such as tetraalkylammonium bromide.

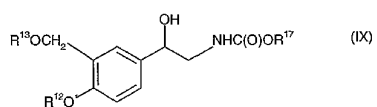
25

Compounds of formula (VII) may be prepared by ring closure of a compound of formula (IX):

WO 02/070490

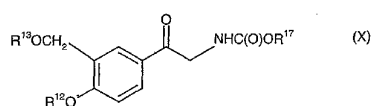
PCT/EP02/02317

34



- 5 wherein R^{12} and R^{13} are as defined for the compound of formula (VII) and R^{17} is C_1 -alkyl, for example tert-butyl, or aryl, for example phenyl. The ring closure may be effected by treatment with a base, such as a metal hydride, for example sodium hydride, in the presence of an aprotic solvent, for example, N,N-dimethylformamide.

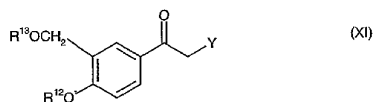
- 10 Compounds of formula (IX) may be prepared from the corresponding ketone of formula (X):



- 15 wherein R^{12} and R^{13} and R^{17} are as defined for the compound of formula (IX), by reduction by any suitable method, for example by treatment with borane, in the presence of a chiral catalyst, such as CBS-oxazaborolidine, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran.

The compound of formula (X) may be prepared from the corresponding halide of formula (XI):

20



WO 02/070490

PCT/EP02/02317

35

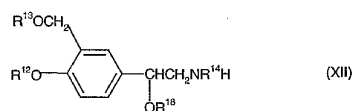
wherein R^{12} and R^{13} are as defined for the compound of formula (IV) and Y is a halo, suitably bromo.

- 5 The conversion of a compound of formula (XI) to a compound of formula (X) may be effected by reaction with the protected amine $HN(COOR^{17})_2$ wherein R^{17} is as defined for the compound of formula (X) in the presence of an inorganic base such as cesium carbonate, followed by selective removal of one of the $COOR^{17}$ groups, for example by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid.
- 10 Compounds of formula (XI) may be prepared from the corresponding compound having free hydroxymethyl and hydroxy substituents (which itself may be prepared from 2-bromo-1-(4-hydroxy)-3-hydroxymethyl-phenethyl)ethanone, the preparation of which is described in GB2140800, by treatment with 2-methoxypropane in acetone in the presence of an acid e.g. p-toluenesulphonic acid in a nitrogen atmosphere or by other standard methods) by forming the protected groups $R^{13}OCH_2-$ and $R^{12}O-$ wherein R^{13} and R^{12} are as defined for the compound of formula (XI). Such methods are described in DE 3513885 (Glaxo).
- 15

- 20 Compounds of formulae (II) or (III) where R^{14} is hydrogen or a protecting group may be prepared according to the general methods described below.

In a further process (b) a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) may be obtained by alkylation of an amine of formula (XII):

25



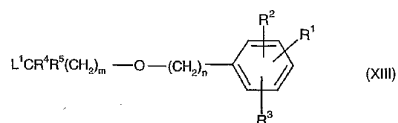
- wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} are each independently either hydrogen or a protecting group. Suitable protecting groups are discussed in the definition of compounds of formula (II) and (III);
- 30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

36

with a compound of formula (XIII):



5

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , and n are as defined for the compound of formula (I), (Ia) or (Ib) and L^1 is a leaving group as herein before defined for the compound of formula (VII); followed by removal of any protecting groups present by conventional methods as described above for the deprotection of compounds of formula (II) and (III). For speed of reaction, L^1 is preferably bromo or is converted to bromo in situ, from the

10

corresponding compound wherein L^1 is methanesulphonate, for example by addition of tetrabutylammonium bromide to the reaction mixture.

The compound of formula (I), (Ia) or (Ib) may be formed directly (when in the compound of formula (XII) R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} are each hydrogen) or via a compound of formula (II) or (III) which may or may not be isolated (when in the compound of formula (XII) at least one of R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} is a protecting group).

15

The reaction of compounds of formulae (XII) and (XIII) is optionally effected in the presence of an organic base such as a trialkylamine, for example, diisopropylethylamine, and in a suitable solvent for example N,N-dimethylformamide, or acetonitrile.

20

Compounds of formula (XII) are known in the art (for example EP-A 0947498) or may be readily prepared by a person skilled in the art, for example from the corresponding halide of formula (XI) as defined above. The conversion of a compound of formula (XI) to a compound of formula (XII) may be effected by reaction with sodium azide in a suitable solvent, for example N,N-dimethylformamide, to give the corresponding compound wherein Y denotes N_3 . The carbonyl group may then be reduced to the

25

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

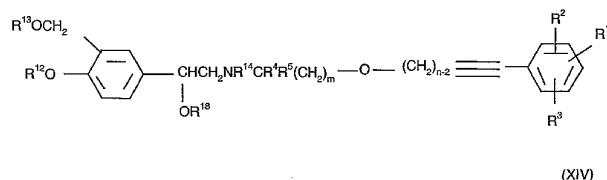
37

corresponding alcohol by any suitable method, for example by treatment with borane, in the presence of a chiral catalyst, such as (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran. The azide group may be reduced to the corresponding amine group by any suitable method, for example by catalytic hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal or platinum oxide.

Compounds of formula (XIII) may be prepared by coupling a compound of formula (VI) or a precursor thereof (wherein one or more of the substituents R^1 , R^2 , or R^3 is a group which is convertible to R^1 , R^2 , or R^3) with a compound of formula (VIII) as shown above, followed by reduction.

The coupling of a compound of formula (VIII) with a compound (VI) may be effected by in the presence of a catalyst system such as bis (triphenylphosphine) palladium dichloride with an organic base such as a trialkylamine, for example, triethylamine, in a suitable solvent, for example acetonitrile or N,N-dimethylformamide. The resulting alkyne may then be reduced, either with or without being isolated, to form the compound of formula (XIII). The reduction may be effected by any suitable method such as hydrogenation in the presence of a catalyst, for example, palladium/charcoal or platinum oxide. If necessary, the substituents R^1 , R^2 , and/or R^3 may be formed by conventional conversions where a precursor is present.

In a yet further process (c) a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) may be obtained by reduction of a compound of formula (XIV):



WO 02/070490

PCT/EP02/02317

38

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as defined for formula (I) and R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} each independently represent a hydrogen atom or a protecting group as defined above.

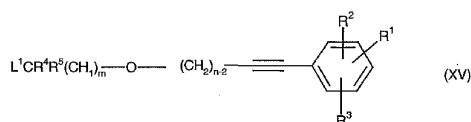
- 5 The reduction may be effected by any suitable method such as hydrogenation in the presence of a catalyst, for example, palladium/charcoal or platinum oxide.

It will be appreciated that where R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} each represent hydrogen, the reduction will yield a compound of formula (I), but where one or more of R^{12} , R^{13} , R^{14}

- 10 and R^{18} represent a protecting group then reduction will yield a compound of formula (II) or (III), which may then be deprotected to give a compound of formula (I).

A compound of formula (XIV) may be prepared by reacting a compound of formula (XII) as herein before defined with a compound of formula (XV):

15



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , and n are as defined for the compound of formula (I), (Ia) or (Ib) and L^1 is as defined for the compound of formula (XIII).

- 20 The reaction of compounds of formulae (XIV) and (XV) is optionally effected in the presence of an organic base such as a trialkylamine, for example, diisopropylethylamine, and in a suitable solvent for example N,N-dimethylformamide.

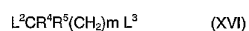
- 25 The compound of formula (XV) may be prepared by coupling a compound of formula (VI) as defined above with a compound of formula (VIII) as defined above, as described for the first stage of the preparation of compounds (XIII), without the reduction step.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

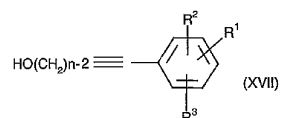
39

An alkyne of formula (XV) may also be prepared by reacting a compound of formula (XVI):



5

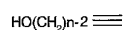
Wherein R^4 , R^5 and n are as defined hereinabove and L^2 and L^3 each represent a leaving group, which groups may independently be selected for example from those defined above for L and L^1 , with a compound of formula (XVII):



10

using conventional methods, for example as described for the preparation of compounds (VIII).

Compounds of formula (XVII) may be prepared by reacting a hydroxyalkyne

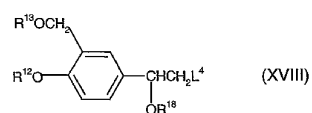


15

with a compound of formula (VI) using methods analogous to those described above for coupling a compound (V) with a compound (VI).

In a further process (d) a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) may be prepared by reacting a compound of formula (XVIII):

20

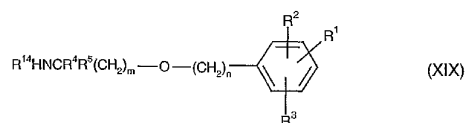


WO 02/070490

PCT/EP02/02317

40

wherein R^{12} , R^{13} and R^{18} are as hereinbefore defined and L^4 is a leaving group, is reacted with an amine of formula (XIX):



5

followed by removal of any protecting groups present by conventional methods as described above for the deprotection of compounds of formula (II).

10

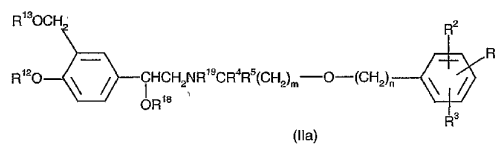
The reaction may be effected using conventional conditions for such displacement reactions.

Compounds of formula (XVIII) may be prepared by methods known in the art.

15

Compounds of formula (XIX) may be prepared by reacting a compound of formula (XIII) with an amine $R^{14}NH_2$.

In a further process (e) a compound of formula (I), (Ia) or (Ib) may be prepared by removal of a chiral auxiliary from a compound of formula (IIa):



20

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as defined for formula (I), R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} each independently represent a hydrogen atom or a protecting group as defined above and R^{19} represents a chiral auxiliary.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

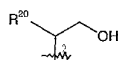
41

A "chiral auxiliary" is a moiety that is introduced into a molecule to influence the stereochemistry of the product formed, and is removed in whole or part at a later time. A chiral auxiliary may simultaneously function as a protecting group.

- 5 Many chiral auxiliaries are commercially available, and persons skilled in the art would choose one based on the properties desired i.e. the absolute stereochemistry desired and compatibility with the processes being used. Chiral auxiliaries suitable for use in this process include but are not limited to the S-isomer and/or the R-isomer of phenyl glycinol and substituted derivatives thereof.

10

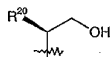
The chiral auxiliary is preferably a moiety of the formula:



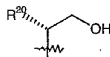
- 15 or a single enantiomer thereof, wherein R^{20} represents C_{1-6} alkyl or optionally substituted phenyl or benzyl wherein the optional substitution is one or more independently selected from C_{1-6} alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy or nitro e.g. para-hydroxyphenyl.

More preferably the chiral auxiliary is a moiety:

20



wherein R^{20} is as defined above. Alternatively it may be a moiety of formula:



25

wherein R^{20} is as defined above.

WO 02/070490

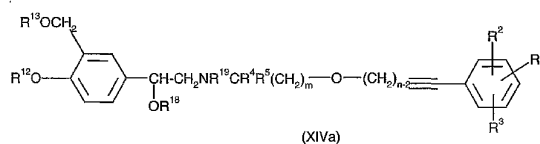
PCT/EP02/02317

42

Preferably R^{20} represents phenyl optionally substituted as described above. Most preferably R^{20} represents unsubstituted phenyl.

The chiral auxiliary in this process may typically be removed by hydrogenolysis using for example a palladium on carbon catalyst or preferably using palladium hydroxide (Pearlman's catalyst). Advantageously when Pearlman's catalyst is used the removal of the chiral auxiliary is most efficient. This method of removal is especially suitable where R^{20} is phenyl or a substituted phenyl. Alternatively the nitrogen, to which the auxiliary is attached, may be derivatised under oxidising conditions to form the N-oxide before elimination by heating to give a secondary amine.

A compound of formula (IIa) may be prepared by reduction of the corresponding alkyne of formula (XIVa):



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as defined for formula (I) and R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} each independently represent a hydrogen atom or a protecting group as defined above. Preferably in the compounds of formulae (IIa) and (XIVa) the protecting groups R^{12} and R^{13} together form a group $-CR^{15}R^{16}-$ as in the compounds of formula (III).

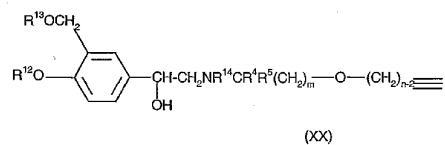
Reduction of an alkyne of formula (XIVa) may be effected by methods well known in the art, for example by catalytic hydrogenation, using palladium on charcoal or more preferably palladium hydroxide (Pearlman's catalyst). The chiral auxiliary may also be removed under reductive conditions. Advantageously, therefore the reduction of the alkyne and removal of the chiral auxiliary may be effected concomitantly in a 'one-pot' reaction.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

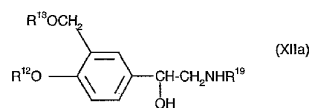
43

An alkyne of formula (XIVa) may be prepared by reaction of a compound of formula (XX)

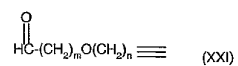


- 5 with a compound of formula (VI) under conditions described above for coupling of compounds (V) and (VI).

A compound of formula (XX) may be prepared by reacting a compound of formula (XIIa):



- 10 with an aldehyde of formula (XXI):



- 15 using known methods for effecting reductive amination, e.g. sodium triacetoxymethylborohydride in a solvent such as chloroform

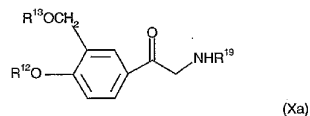
- 20 An aldehyde of formula (XXI) may be prepared from a corresponding halide of formula (VIII) using standard techniques such as treatment with sodium bicarbonate in a solvent such as DMSO at elevated temperature, preferably in the range 130-160°C.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

44

A compound of formula (XIa) may be prepared from a compound of formula (Xa):



- Wherein R^{12} , R^{13} and R^{19} are as hereinbefore defined by treatment with a reducing agent such as a hydride source e.g. sodium borohydride. Preferably this process takes place in the presence of an inert metal salt such as calcium chloride suitably at non-extreme temperatures e.g. below ambient, such as 0°C . This allows the desired stereochemistry to be introduced efficiently with good enantiomeric excess at an early stage in the synthesis, using inexpensive and relatively harmless reagents.
- Furthermore, the enantiomeric excess may be increased by recrystallisation of the product of this process.

- A compound of formula (Xa) may be prepared from a compound of formula (XI) as hereinbefore defined by reaction with an appropriate chiral amine, e.g. (S)-phenylglycinol, in the presence of a non-nucleophilic base in an inert solvent at non-extreme temperatures.

- A detailed description of a process analogous to Route (e) may be found in published International Application Number WO/0196278.

- In the above process (e) it is preferred that the protecting groups R^{12} and R^{13} together form a protecting group as depicted in formula (III).

- It will be appreciated that in any of the routes (a) to (e) described above, the precise order of the synthetic steps by which the various groups and moieties are introduced into the molecule may be varied. It will be within the skill of the practitioner in the art to ensure that groups or moieties introduced at one stage of the process will not be affected by subsequent transformations and reactions, and to select the order of synthetic steps accordingly.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

45

The enantiomeric compounds of the invention may be obtained (i) by separation of the components of the corresponding racemic mixture, for example, by means of a chiral chromatography column, enzymic resolution methods, or preparing and separating suitable diastereoisomers, or (ii) by direct synthesis from the appropriate chiral intermediates by the methods described above.

Optional conversions of a compound of formula (I), (Ia) or (Ib) to a corresponding salt may conveniently be effected by reaction with the appropriate acid or base. Optional conversion of a compound of formula (I), (Ia) or (Ib) to a corresponding solvate or physiologically functional derivative may be effected by methods known to those skilled in the art.

According to a further aspect, the present invention provides novel intermediates for the preparation of compounds of formula (I), (Ia) or (Ib), for example: compounds of formula (II), (III) and XIV) as defined above, or an optical isomer, a salt, or a protected derivative thereof; particularly, a compound selected from:

3-{3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;
 3-{3-[3-[(7-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)heptyl]oxy]propyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;
 1-{3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2-one; and
 1-{3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;
 3-{3-[4-[(6-[(2*S*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;
 3-{4-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;
 3-{2-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione;

- 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)benzyl)imidazolidine-2,4-dione;
 3-(3-{5-[(5-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)pentyl]oxy}pentyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 5 3-(3-{5-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}pentyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 3-(3-{6-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}hexyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 3-(3-{6-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}hexyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 10 3-(3-{6-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}hexyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 (5*S*)-5-{3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione;
 2-[3-{3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide;
 15 5-[4-[4-{6-[(5*R*)-5-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxy}butyl]benzyl)imidazolidine-2,4-dione;
 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione;
 3-(3-{3-[7-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]heptyl]oxy}propyl)phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione;
 20 1-(3-{3-[6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}propyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
N-[1-(3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea;
 25 3-Benzyl-1-(3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 1-(3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione;
 Ethyl [3-(3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetate;
 30 2-[3-(3-[4-{6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

47

- 1-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}benzyl)imidazolidine-2,4-dione;
 3-Benzyl-1-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione;
 5 3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione;
 and
 4-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}phenyl)-1,2,4-triazolidine-3,5-dione.

10

For a better understanding of the invention, the following Examples are given by way of illustration.

SYNTHETIC EXAMPLES

- 15 Throughout the examples, the following abbreviations are used:

LCMS: Liquid Chromatography Mass Spectrometry

MS : mass spectrum

TSP+ve : thermospray mass spectrum positive mode

HPLC: high pressure liquid chromatography

20

RT : retention time

THF : tetrahydrofuran

DMF : N,N-dimethylformamide

EtOAc : ethyl acetate

Et₂O : diethyl ether

25

EtOH : ethanol

MeOH : methanol

bp : boiling point

ca : circa

h : hour(s)

30

min : minute(s)

All temperatures are given in degrees centigrade.

Silica gel refers to Merck silica gel 60 Art number 7734.

Flash silica gel refers to Merck silica gel 60 Art number 9385.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

48

Biotage refers to prepacked silica gel cartridges containing KP-Sil run on flash 12i chromatography module.

Bond Elut are prepacked cartridges used in parallel purifications, normally under vacuum. These are commercially available from Varian.

5

LCMS was conducted on a Supelcosil LCABZ+PLUS column (3.3 cm x 4.6 mm ID) eluting with 0.1% HCO₂H and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A), and 0.05% HCO₂H 5% water in acetonitrile (solvent B), using the following elution gradient 0-0.7 min 0%B, 0.7-4.2 min 100%B, 4.2-5.3 min 0%B, 5.3-5.5 min 0%B at a flow rate of 3 ml/min. The mass spectra were recorded on a Fisons VG Platform spectrometer using electrospray positive and negative mode (ES+ve and ES-ve).

10

HPLC was conducted on a LCABZ+PLUS column (3.3 cm x 4.6 mm ID) eluting with 0.1% formic acid and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A), and 0.05% formic acid 5% water in acetonitrile (solvent B) using the following elution gradient 0-1 min 0%B, 1-10 min 100%B, 10-13 min 100%B, 13-15 min 0%B at a flow rate of 1ml/min detecting at 215 to 330 nm.

15

20 **Example 1:** 3-[3-(4-[[[6-[[[2R]-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
acetate

i) 6-Bromohexyl but-3-ynyl ether

25

3-Butyn-1-ol (42.4ml) was stirred vigorously with 1,6-dibromohexane (260ml) and tetrabutylammonium bisulphate (2.4g) in 50% aqueous sodium hydroxide solution (200ml) under nitrogen for 3 days. Water (ca 700ml) was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2 x 100ml) and the combined organic layers were washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue in petroleum ether (bp 40 - 60°) was loaded onto a column of silica gel (1.5kg) and the column was eluted with petroleum ether (bp 40 - 60°), then 10% diethyl ether in petroleum ether (bp 40 - 60°) to give the *title compound* (103.3g).

30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

49

ii) 1-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]-3-nitrobenzene

A mixture of 1-iodo-3-nitrobenzene (3g), 6-bromohexyl but -3-ynyl ether (3g), bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.421g), copper (I) iodide (0.114g) in DMF (10ml) and diisopropylethylamine (4ml) was stirred under nitrogen at 20 °C for 5h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted in EtOAc and washed with 2M HCl, NaHCO₃, brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed by evaporation and the residue was chromatographed on a Biotage column eluting with ether:petroleum ether(40-60°C) (1:9) to give *the title compound* (4.12g). LCMS RT=4.14min

iii) 6-[4-(3-Nitrophenyl)but-3-ynyl]oxy]hexyl acetate

A mixture of 1-[4-[(6-bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]-3-nitrobenzene (4.18g), sodium acetate (9.68g), tetrabutylammonium bromide (384mg) in DMF (15ml) and water (10ml) was heated to 75°C for 6h. The mixture was then allowed to cool to 20°C and then extracted with Et₂O. The organic solution was concentrated and purified by chromatography on a Biotage (40g) eluting with Et₂O-petroleum ether(1:19 increasing to 1:1) to give *the title compound* (2.973g). LCMS RT=3.84min.

iv) 6-[4-(3-Aminophenyl)butoxy]hexyl acetate

6-[4-(3-Nitrophenyl)but-3-ynyl]oxy]hexyl acetate (2.973g) was hydrogenated over PtO₂ (300mg) in EtOH over 1h. The catalyst was removed by filtration and washed with EtOH. The combined filtrate and washings were concentrated under reduced pressure to give *the title compound* (2.844g) LCMS RT=3.30min.

v) Ethyl N-([3-[4-[(6-(acetyloxy)hexyl)oxy]butyl]phenyl]amino)carbonyl]glycinate

6-[4-(3-Aminophenyl)butoxy]hexyl acetate (2.84g) in CH₂Cl₂ (30ml) was treated with ethyl isocyanatoacetate (1.2ml). After 0.75h the mixture was treated with MeOH (2ml) and stirred for 0.5h. The mixture was concentrated, purified on a 10g silica Bond Elut cartridge eluting with Et₂O-petroleum ether(1:1) and then with Et₂O to give *the title compound* (3.33g) ES+ve 437 (MH)⁺.

vi) 3-[3-[4-[(6-Hydroxyhexyl)oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

50

A solution of ethyl N-([3-(4-[[6-(acetyloxy)hexyl]oxy]butyl)phenyl]amino)-carbonyl)glycinate (2.967g) in ethanol (30ml) was treated under nitrogen with sodium hydride (60% oil dispersion; 280mg) and the mixture was stirred for 18h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in acetic acid (10ml) and conc. HBr (1ml) and the mixture was heated to 75°C for 1h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was partitioned between EtOAc and brine. The organic solution was washed with brine, dried and evaporated to dryness. The residue was dissolved in MeOH (30 ml), SOCl₂ (0.5ml) was added, and the solution was stirred for 2h. The solvent was removed under reduced pressure to give *the title compound* (2.67g) ES+ve 349 (MH)⁺.

vii) 6-{4-[3-(2,5-Dioxoimidazolidin-1-yl)phenyl]butoxy}hexyl methanesulfonate
3-(3-[4-[[6-Hydroxyhexyl]oxy]butyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione (2.67g) in CH₂Cl₂ (50ml) and triethylamine (1.2ml) was treated with methanesulfonyl chloride (1.22ml) and the mixture was stirred at 20°C for 1.5h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 2M HCl, NaHCO₃, dried and purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with EtOAc-petroleum ether(1:1) and then with 2% MeOH-CH₂Cl₂ to give *the title compound* (1.186g) ES+ve 427 (MH)⁺.

viii) 2-Azido-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanone
2-Bromo-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanone (Glaxo DE 3513885, 1985) (52g) in DMF (300ml) was treated with sodium azide (12.24g) and the mixture was stirred for 2h at 20°C. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to give *the title compound* (39.11g). TSP+ve 248(MH)⁺.

ix) (1R)-2-Azido-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol
(R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole solution in toluene (1M, 7.5ml) was added to THF (75ml) and the solution was diluted to 0°C. Borane-THF complex (1M solution in THF, 125ml) was added and the mixture was stirred under nitrogen for 15min. A solution of 2-azido-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanone (24.7g) in THF (250ml) was added dropwise over 1.5h at 5°C. The mixture was stirred for a further 1h and then cautiously treated with 2M HCl

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

51

(100ml). The reaction mixture was extracted with ether and the organic layer was washed with 2M HCl, NaHCO₃, brine, dried (MgSO₄). The solvent was removed by evaporation and the residue was chromatographed on a Biotage column eluting with ether-petroleum ether(40-60°C) (1:9; 1:1) to give *the title compound* (16.99g). ES+ve 250 (MH)⁺.

x) (1R)-2-Amino-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol
(1R)-2-Azido-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (16.99g) was hydrogenated over 10% Pd-C (1g) in EtOH (300ml). The catalyst was collected by filtration, and washed with EtOH. The combined washings were evaporated under reduced pressure and the residue was triturated in ether to give *the title compound* (5.86g). The mother liquors were chromatographed on a Biotage column eluting with toluene:EtOH:aqueous ammonia (85:14:1) to give a further batch of *the title compound* (5.99g). LCMS RT=1.68 min, ES+ve 206 (MH-H₂O)⁺.

xi) 3-[3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
A solution of 6-[4-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)phenyl]butoxy]hexyl methanesulfonate (766mg) in DMF (8ml) was treated with tetrabutylammonium bromide (578mg) and (1R)-2-amino-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (544mg) and the mixture was stirred at 20°C for 3d. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water and purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with 3% 2M NH₃ in MeOH:CH₂Cl₂ to give *the title compound* (417mg). ES+ve 554 (MH)⁺.

xii) 3-[3-[4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate
A solution of 3-[3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione (414mg) in acetic acid (20ml) and water (5ml) was heated to 75 °C for 30min before evaporating to dryness. The residue was purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with CH₂Cl₂:MeOH:2M NH₃ in MeOH (85:10:5). Appropriate fractions were combined and

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

52

evaporated to dryness. Acetone (10ml) was added and the mixture was re-evaporated under reduced pressure to give *the title compound* (290mg). LCMS RT=2.44min, ES+ve 514 (MH)⁺.

5 1H NMR (DMSO-D₂O) 7.36 (1H, t, J 8 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.20 (1H, d, J 8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.09 (1H, d, J 8 Hz), 7.04 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6.73 (1H, d, J 8 Hz), 4.73 (1H, dd, J 5, 8 Hz), 4.45 (2H, s), 4.08 (2H, s), 3.33 and 3.30 (2H each, t, J 7 Hz), 2.98-2.90 (2H, m), 2.86 (2H, t, J 7 Hz), 2.59 (2H, t, J 7 Hz), 1.85 (3H, s), 1.62-1.4 (8H, m), 1.3-1.2 (4H, m)

10 **Example 2:** 3-[3-(3-[(7-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethylamino)heptyloxy]propyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

i) 1-[3-[(7-Bromoheptyloxy)prop-1-ynyl]-3-nitrobenzene

15 was prepared using methods similar to those described in Example 1ii).
tlc Rf 0.21 (5% Et₂O/petrol)

ii) 7-[(3-(3-Nitrophenyl)prop-2-ynyl)oxy]heptyl acetate

20 was prepared using methods similar to those described in Example 1iii).
LCMS RT=3.78min

iii) 7-[3-(3-Aminophenyl)propoxy]heptyl acetate

was prepared using methods similar to those described in Example 1iv).
LCMS RT=3.38min

25 iv) Ethyl N-[(3-[3-(7-(acetyloxy)heptyloxy)propyl)phenyl]amino)carbonyl]glycinate
was prepared using methods similar to those described in Example 1v).
LCMS RT=3.52min

30 v) 3-[3-(3-[(7-Hydroxyheptyloxy)propyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 1vi).
ES+ve 349 (MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

53

vi) 7-[3-[3-(2,5-dioximidazolidin-1-yl)phenyl]propoxy]heptyl methanesulfonate was prepared using methods similar to those described in Example 1vii). ES+ve 427 (MH)⁺.

- 5 vii) 3-[3-[3-[(7-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]heptyloxy]propyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione formate was prepared using methods similar to those described in Example 1xi). ES+ve 554 (MH)⁺.

- 10 viii) 3-[3-[3-[(7-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]heptyloxy]propyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS RT=2.39min, ES+ve 514 (MH)⁺.

- 15 **Example 3:** 1-[3-[4-[(8-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyloxy]butyl]phenyl]imidazolidin-2-one acetate

- i) Di(tert-butyl) 2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethylimidodicarbonate
 20 Caesium carbonate (70.4g) was added to a stirred suspension of 2-bromo-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanone, (Glaxo, DE 3513885, 1985) (61.8g) and di-t-butyl iminodicarboxylate (47.15g) in acetonitrile (600ml) under nitrogen. After vigorous stirring at 21° for 24 h the mixture was diluted with water (ca800ml) and the product was extracted with diethyl ether (1litre, then 200ml). The combined organic layers were
 25 washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to ca400ml. The white crystals were collected by filtration, washed with diethyl ether and dried to give the *title compound* (24.4g) δ (CDCl₃) 7.78(1H, dd, J 8, 2Hz), 7.65 (1H, brs), 6.87(1H, d, J 8Hz), 4.97(2H, s), 4.88(2H, s), 1.56(6H, s) and 1.48 (18H, s). Further concentration of the mother liquors gave additional product (13.8g). A third crop (7.1g) was obtained by
 30 chromatographing the mother liquors on silica gel, evaporating the appropriate eluate and triturating with diethyl ether.

ii) tert-Butyl 2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethylcarbamate

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

54

Trifluoroacetic acid (92ml) was added to a stirred solution of di(tert-butyl) 2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethylimidodibarbonate, (352.55g) in dichloromethane (3.6litres) at 21° and the reaction was stirred for 1.5 h. Aqueous NaOH solution (1.75litres) was added and after 10 min the phases were separated.

- 5 The organic layer was washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated to an oil. This was stored under high vacuum overnight and then triturated with hexane:ether (3:1) to give the crude product (226.61g). This was purified by recrystallisation from diethyl ether to give the *title compound* (122.78g). Further product (61.5g) was obtained from the mother liquors by evaporation and chromatography on a Biotage using 15% ethyl acetate in hexane. LCMS RT = 3.37min.
- 10

iii) tert-Butyl (2R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylcarbamate

A 2M solution of borane - dimethyl sulphide in THF (28ml) was added slowly to a 1M solution of (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole in toluene (56ml) at 0° under nitrogen. A solution of tert-butyl 2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethylcarbamate, (108.2g) in THF (1.3litres) was added slowly keeping the temperature below 5° followed by 2M solution of borane - dimethyl sulphide in THF (252ml) over 50 min. After 1 h, 2M HCl (170ml) was added with cooling and the mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with saturated NaHCO₃ solution and brine and dried (MgSO₄). The solution was concentrated and the product purified by chromatography on flash silica gel (800g), eluting successively with hexane:ethyl acetate (4:1 then 3:1) to give the *title compound* (93.3g), LCMS RT = 3.31min.

- 20
- 25 iv) (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-one
tert-Butyl (2R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylcarbamate, (86.37g) in DMF (600ml) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (60% oil dispersion, 11.9g) in DMF (160ml) with cooling such that the internal temperature remained at 0° under nitrogen. The mixture was stirred at 21° for 2 h. The mixture was recooled to 0° and 2M HCl (134ml) was added. The mixture was diluted with water and the product was extracted with ethyl acetate twice. The solution was washed with brine twice, dried (MgSO₄) and evaporated to give the *title compound* (83.55g) LCMS RT = 2.66min.
- 30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

55

v) 6-Bromohexyl but-3-ynyl ether

was prepared as described in Example 1(i).

- 5 vi) (5R)-3-[6-(But-3-ynyloxy)hexyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-one
 (5R)-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (10g) in DMF (100ml) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (60% oil dispersion, 2.33g) in DMF (50ml) with stirring under nitrogen and maintaining the
 10 internal temperature at 0°. Stirring was continued at 0 - 5° for 1 h. The mixture was recooled to 0° and a solution of 6-bromohexyl but-3-ynyl ether (14.7g) in DMF (50ml) was added over 1 min. The mixture was then stirred at 20 - 30° for 2 h. 2M HCl (9ml) was added and the mixture was partitioned between water and diethyl ether. The aqueous layer was extracted with more diethyl ether and the combined organic layers
 15 were washed twice with brine. After drying (MgSO₄) the solution was concentrated and loaded onto a column of silica gel (600g) set up in diethyl ether: petroleum ether (bp 40 - 60°) (1:2). The column was eluted successively with this mixture, then (1:1) and then diethyl ether to give the *title compound* (13.88g) LCMS RT = 3.45min.

- 20 vii) 1-(3-Iodophenyl)imidazolidin-2-one
 A solution of 3-iodoaniline (1g) in CH₂Cl₂ (5ml) and diisopropylethylamine (2ml) was treated with 2-chloroethylisocyanate (0.4ml) and the mixture was stirred at 20°C for 3d. The mixture was diluted with EtOAc and washed with 2M HCl, dried and evaporated to dryness. The residue was dissolved in DMF (5ml), treated with sodium hydride (60%oil
 25 dispersion, 182mg), and the mixture was stirred for 20h under nitrogen. The mixture was diluted with EtOAc, washed with 2M HCl, brine, dried and evaporated to dryness. The residue was crystallised from hot EtOAc/MeOH. Trituration in Et₂O of the residue obtained by evaporation of the mother liquor gave the *title compound* (240mg). LCMS RT=3.03min.

- 30 viii) (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[6-([4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]but-3-ynyl]oxy)hexyl]-1,3-oxazolidin-2-one

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

56

- (5R)-3-[6-(But-3-ynloxy)hexyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (376mg) was stirred with 1-(3-iodophenyl)imidazolidin-2-one (250mg) in DMF (10ml) and diisopropylethylamine (3ml) under nitrogen for 10min. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (30mg) and cuprous iodide (8mg) were added and the mixture was stirred for 17h under nitrogen at 20 °C. The mixture was evaporated to dryness and the residue was chromatographed on Biotage (40g) eluting with EtOAc–petroleum ether (bp 40-60°C) (1:1) and then on two preparative plates (20 × 20 cm) eluting with MeOH-CH₂Cl₂ (1:19) to give *the title compound* (120mg). LCMS RT=3.49min
- ix) (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-(6-[4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]butoxy]hexyl)-1,3-oxazolidin-2-one
(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[6-({4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]but-3-ynloxy}hexyl)-1,3-oxazolidin-2-one (120mg) was hydrogenated over platinum oxide (54mg) in EtOH (100ml). The catalyst was removed by filtration and the residue was leached with EtOH. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to give *the title compound* (113mg). LCMS RT=3.55min
- x) 1-[3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidin-2-one
(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-(6-[4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]butoxy]hexyl)-1,3-oxazolidin-2-one (113mg) was stirred in THF (8ml) while purging with a vigorous stream of nitrogen for 3min. Potassium trimethylsilanolate (285mg) was added and the mixture was stirred at 80°C under nitrogen for 0.75h. MeOH (10ml) was added and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH and applied to a silica Bond Elut cartridge (10g) which was pre-conditioned in CH₂Cl₂ eluting with CH₂Cl₂, 5% MeOH-CH₂Cl₂, 2% increasing to 10% 2M NH₃ in MeOH-CH₂Cl₂ to give *the title compound* (39mg). LCMS RT=2.94min
- xi) 1-[3-[4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidin-2-one acetate

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

57

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS
RT=2.47min, ES+ve 500 (MH)⁺

Example 4: 1-[3-(4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl)oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
formate

i) 1-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

A solution of 3-iodophenylurea (2.1g) in DMF (20ml) was treated with sodium hydride
(60% oil dispersion; 640 mg), followed by ethyl chloroacetate (0.93ml) and the mixture
was stirred for 5h. The mixture was partitioned between EtOAc and 2M HCl and the
organic solution was washed with NaHCO₃, brine, dried and evaporated to dryness to
give the title compound (2.08g)
ES+ve 303(MH)⁺.

ii) 1-[3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
yl]hexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 3vi).
LCMS RT=3.63min

iii) 1-[3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-
yl]hexyl)oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 3vii).
LCMS RT=3.53min

iv) 1-[3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-
hydroxyethyl]amino]hexyl)oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 3viii).
LCMS RT=2.98min

v) 1-[3-(4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl)oxy]butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
formate

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

58

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). The crude product was purified on HPLC eluting with a gradient of MeCN-H₂O-HCO₂H to give *the title compound*. LCMS RT=2.53min, ES+ve 514 (M-H)⁺.

- 5 **Example 5:** 3-{3-[4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione acetate
- 10 i) Ethyl N-[(3-iodophenyl)amino]carbonyl]glycinate
A solution of 3-iodoaniline (9.39g) in dichloromethane (75ml) was treated with ethyl isocyanatoacetate (7.21ml) at 0°C and the mixture was stirred for 2h and allowed to warm to 20°C. EtOH (10ml) was added and the mixture was stirred for 15h. The solvents were evaporated under reduced pressure and the residue was triturated in Et₂O to give *the title compound* (12.9g) LCMS RT=3.08min.
- 15 ii) 3-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione
A solution of ethyl N-[(3-iodophenyl)amino]carbonyl]glycinate (9.42g) in DMF (60ml) was treated with sodium hydride (60% oil dispersion, 1.2g) at 20 °C. After 2h the reaction mixture was treated with aqueous 2M HCl (200ml) and stirred overnight. The solid was collected by filtration, washed with water and dried to give *the title compound* (6.9g) LCMS RT=2.45min.
- 20 iii) 3-{3-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione
A mixture of 3-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (0.75g), 6-bromohexyl but-3-ynyl ether (1.3g), bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (87mg) in DMF (10ml) was treated with diisopropylethylamine (3ml) and copper (I) iodide (23mg) and the mixture was stirred for under nitrogen for 24h. The solvents were removed under reduced pressure, the residue was diluted with EtOAc and washed with aqueous 2M HCl, aqueous dilute ammonia, brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified on two Bond Elut 10g silica cartridges eluting with dichloromethane, Et₂O, and EtOAc to give *the title compound* (760mg) together with 3-{3-[4-[(6-iodohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl}imidazolidine-2,4-dione (760mg, 22:3).
- 25
- 30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

59

iv) 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione

- 5 A mixture of 3-(3-{4-[(6-bromohexyl)oxy]but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione and 3-(3-{4-[(6-iodohexyl)oxy]but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione (760mg, 22:3), (1*R*)-2-amino-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (800mg) in DMF (5ml) was stirred at 20°C for 22h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc and washed with water, brine and dried (MgSO₄). The solution was concentrated and purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with dichloromethane:MeOH:1M ammonia in methanol (98:1:1 to 95:4:1) to give the title compound (368mg) LCMS RT=2.59min.
- 10

v) 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)imidazolidine-2,4-dione

- 15 A solution of 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy}but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione (368mg) was hydrogenated over platinum oxide (100mg) in EtOAc (100ml) over 3h. The catalyst was collected by filtration, washed with EtOAc and EtOH. The combined filtrate and washings were evaporated under reduced pressure to give the title compound LCMS RT=2.55min
- 20

vi) 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

- 25 was prepared using methods similar to those described in Example 1xii LCMS RT=2.38min, ES+ve 514(MH)⁺.

Example 6: 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy}butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

30

(i) (1*R*) 2-Bromo-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

60

A solution R-diphenylprolinol (75mg) in THF (2ml) was treated with borane-THF (1M, 20.5ml) over 20 min at 20°C under nitrogen. After the addition was complete the solution was kept between 30 and 35°C for 1h and then cooled in ice and 2-bromo-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanone (DE3513885) (3.9g) in THF (10ml) was added over 1.5h keeping the temperature below 5°C. The mixture was stirred under nitrogen for a further 0.5h and then methanol (4ml) was added at 0°C. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on flash silica gel eluting with ethyl acetate-cyclohexane (1:4) to give the *title compound* (3.31g) δ (CDCl₃) 7.15 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7.03 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J 8 Hz), 4.85 (3H, s and m), 3.61 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3.50 (1H, dd, J 10, 9 Hz), 1.54 (6H, s).

(ii) [(1*R*)-2-Bromo-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethoxy](triethyl)silane
Triethylsilyl chloride (205g) was added dropwise to a stirred mixture of (1*R*)-2-Bromo-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (350g) and imidazole (108.5g) in DMF (875ml) at 5°C. Upon complete addition the mixture was warmed to 15°C and stirred, at this temperature for 1 h. n-Hexane (3500ml) was then added to the mixture which was washed with water (3x1750ml). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ before being filtered and concentrated under reduced pressure to give the *title compound* (488.6g) as an oil, δ (DMSO-d₆) 7.18 (1H, d, J 8.2Hz), 7.10 (1H, s), 6.75 (1H, d, J 8.2Hz), 4.83 (1H, m), 4.78 (2H, d, J 6.9Hz), 3.55 (2H, m), 1.45 (6H, s), 0.84 (9H, t, J 8.1Hz), 0.51 (6H, m).

(iii) N-Benzyl-N-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]amine
A mixture of [(1*R*)-2-bromo-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethoxy](triethyl)silane (130g) and benzylamine (177ml) in 1,4-dioxane (650ml) was heated at 105°C with stirring overnight. The mixture was then cooled to room temperature and water (150ml) and diethyl ether (1200ml) added. The layers were separated and the ethereal layer was washed with saturated ammonium chloride solution (3x600ml), saturated sodium bicarbonate solution (200ml) and then brine (200ml). The solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ before being filtered and concentrated under reduced pressure to give the *title compound* (129.9g) as an oil, δ (CDCl₃) 7.22 (5H, m), 7.02 (1H, d, J 8.7Hz), 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, d, J 8.3Hz), 4.75

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

61

(2H, s), 4.69 (1H, m), 3.73 (2H, s), 2.70 (2H, m), 1.46 (6H, s), 0.79 (9H, m), 0.44 (6H, m).

iv) (1*R*)-2-(Benzylamino)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

- 5 Tetrabutylammonium fluoride (395ml, 1M in THF) was added dropwise to a stirred solution of *N*-benzyl-*N*-{[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[(triethylsilyl)oxy]ethyl]amine (129.9g) in THF (900ml) at 5°C. Upon complete addition the reaction mixture was maintained at this temperature for 15min before water (600ml) was added. The resulting slurry was diluted with diethyl ether (500ml) and filtered. The
- 10 filtrate was washed with water (2x500ml) and brine (500ml) before being dried over anhydrous Na₂SO₄. The resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to give a solid which was triturated with diisopropyl ether to give the *title compound* (70g) as a solid, δ (CDCl₃) 7.31 (5H, m), 7.09 (1H, d, J 8Hz), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, d J 8Hz), 4.82 (2H, s), 4.63 (1H, m), 3.83 (2H, d, J 4Hz), 2.80 (2H, m), 1.52
- 15 (6H, s).

v) 3-(3-{4-[(6-(Benzyl[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione

- 20 A solution of 3-(3-{4-[(6-bromohexyl)oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione and 3-(3-{4-[(6-iodohexyl)oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione (3:1, 23.98g) in acetonitrile (240ml) and diisopropylethylamine (20ml) was treated with (1*R*)-2-(benzylamino)-1-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (18.22g) and the mixture was heated to 50°C for 5 days. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was diluted with EtOAc (250ml) and washed with water. The
- 25 aqueous phase was re-extracted with EtOAc (75ml) and the combined organic solutions were washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated. The residue was purified by chromatography on flash silica gel eluting with dichloromethane-EtOAc (1:1) to give the *title compound* (17.25g) LCMS RT=2.80min

vi) 3-[3-{4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione

A solution of 3-(3-{4-[(6-(benzyl[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione (9.05g) in a

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

62

mixture of isopropanol-EtOAc (9:1, 200ml) was hydrogenated over Pearlman's catalyst (1.8g). After 2 days aqueous 2M HCl (10ml) was added and the mixture was hydrogenated for a further 2h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on Biotage eluting with dichloromethane-isopropanol-880 ammonia (34:7:1) to give *the title compound* (2.8g) LCMS RT=2.34min ES+ve 514 (MH)⁺.

Example 7: 3-[3-(4-{[6-((1S)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethylamino)hexyl]oxy}butyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

i) 6-(But-3-ynyloxy)hexanal

6-Bromohexylbut-3-ynyl ether (525mg) in DMSO (2ml) was added to a mixture of sodium bicarbonate (1g) in DMSO (8ml) at 150°C with vigorous stirring and nitrogen bubbling through the solution. The mixture was stirred for 20 min at 150 °C and then allowed to cool to room temperature, diluted with Et₂O and washed with water. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined ether layers were washed with dilute hydrochloric acid, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to dryness to give *the title compound* (325mg): IR 1726 cm⁻¹ MS(TSP+ve) *m/z* 186 (M+MH₄)⁺.

ii) (1R)-2-[[6-(But-3-ynyloxy)hexyl][[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)]ethanol

A mixture of 6-(but-3-ynyloxy)hexanal (434mg) and (1R)-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[[[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino]ethanol (WO0196278 A2) (710mg) in chloroform (10ml) was treated at 20°C with sodium triacetoxyborohydride (866mg) and stirred under nitrogen for 2 days. The mixture was diluted with EtOAc and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was separated and washed with sodium bicarbonate solution, brine, dried and purified on a silica Bond Elut cartridge (10g) eluting with dichloromethane, Et₂O and finally EtOAc to give *the title compound* (810mg): LCMS RT=2.69min, ES+ve *m/z* 496 (M+H)⁺.

iii) 3-(3-[4-{[6-((1R)-2-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)][(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}hexyl]oxy]but-1-ynyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

63

was prepared using methods similar to those described in Example 1ii
LCMS RT=2.82min, ES+ve 670 (MH)⁺.

- iv) 3-[3-(4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
5 was prepared using methods similar to those described in Example 6(vi)
LCMS RT=2.39min, ES+ve 514 (MH)⁺.

- Example 8:** 3-[3-(4-[(6-[(2S)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
10 acetate

- i) 3-[3-(4-[(6-[(2S)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy)but-1-ynyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
15 was prepared using methods similar to those described in Example 5iv from
(1S)-2-amino-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (*Tetrahedron:Asymmetry*
2001, 12, 2005).

- ii) 3-[3-(4-[(6-[(2S)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
20 was prepared using methods similar to those described in Example 5v.

- iii) 3-[3-(4-[(6-[(2S)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
25 acetate
was prepared using methods similar to those described in Example 1xii.

- Example 9:** 3-[3-(4-[(6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
30 acetate

- i) Ethyl N-[(4-iodophenyl)amino]carbonyl]glycinate
was prepared using method similar to those described in Example 5i.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

64

LCMS RT=3.1min.

ii) 3-(4-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5ii.

5 LCMS RT=2.49min.

iii) 3-(4-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5iii.

LCMS RT=3.46min.

10 iv) 3-(4-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]but-1-ynyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5iv.

LCMS RT=2.58min.

15 v) 3-(4-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5v.

LCMS RT=2.55min.

20 vi) 3-(4-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

acetate

was prepared using method similar to those described in Example 1xii.

LCMS RT=2.34min, ES+ve 514(MH)⁺.

25

Example 10: 3-[2-(4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

acetate

30 i) Ethyl *N*-[(2-Iodophenyl)amino]carbonyl]glycinate

was prepared using method similar to those described in Example 5i.

LCMS RT=2.62min.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

65

ii) 3-(2-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

A solution of ethyl *N*-[[(2-iodophenyl)amino]carbonyl]glycinate (6g) in MeOH was treated with aqueous NaOH (2M, 17.5ml) and stirred under nitrogen for 0.5h at 20 °C. The reaction mixture was quenched by adding aqueous 2M HCl (20ml) and water. The white solid obtained was collected by filtration and then was dissolved in dioxane (30ml) and treated with *p*-toluenesulfonic acid (750mg). The mixture was heated and stirred at 100°C for 16h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was diluted in EtOAc and washed with water, brine and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with dichloromethane:EtOAc (95:5 to 85:15) to give *the title compound* (1.68g). LCMS RT=2.07min.

iii) 3-(2-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
LCMS RT=3.29min.

iv) 3-(2-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]but-1-ynyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5iv.
LCMS RT=2.48min.

v) 3-(2-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5v.
LCMS RT=2.42min.

vi) 3-[2-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

was prepared using method similar to those described in Example 1xii.
LCMS RT=2.08min, ES+ve 514(MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

66

Example 11: 3-[3-(4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

- 5 i) Ethyl *N*-[[(3-iodobenzyl)amino]carbonyl]glycinate
 was prepared using methods similar to those described in Example 5i.
 LCMS RT=2.71min.

- 10 ii) 3-(3-Iodobenzyl)imidazolidine-2,4-dione
 A solution of ethyl *N*-[[(3-iodobenzyl)amino]carbonyl]glycinate (7.6g) in MeOH (40ml) was treated with aqueous 2M NaOH (21.2ml) and stirred under nitrogen at 20°C. The mixture crushed out instantly and was quenched by adding aqueous 2M HCl (22ml). The residue was filtered to give *the title compound* (4.4g) LCMS=2.73min.

- 15 iii) 3-(3-[4-(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]benzyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
 LCMS RT=3.35min.

- 20 iv) 3-(3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]but-1-ynyl]benzyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using method similar to those described in Example 5iv.
 LCMS RT=2.52min.

- 25 v) 3-(3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]benzyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using method similar to those described in Example 5v.
 LCMS RT=2.70min.

- 30 vi) 3-[3-(4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione acetate
 was prepared using method similar to those described in Example 1xii.
 LCMS RT=2.44min, ES+ve 528(MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

67

Example 12: 3-[3-(5-[(5-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]pentyl]oxy)pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

5

i) 5-[(5-Bromopentyl)oxy]pent-1-yne

was prepared using methods similar to those described in Example 1i.
LCMS RT=3.62min.

10

ii) 5-Bromopentyl 5-(3-nitrophenyl)pent-4-ynyl ether

was prepared using methods similar to those described in Example 1i. TLC Rf=0.18
(Et₂O-petroleum ether 1:19)

iii) 5-[(5-(3-Nitrophenyl)pent-4-ynyl)oxy]pentyl acetate

15

was prepared using methods similar to those described in Example 1iii. LCMS
RT=3.69min

iv) 5-[(5-(3-Aminophenyl)pentyl)oxy]pentyl acetate

was prepared using methods similar to those described in Example 1iv. LCMS
RT=3.12min

20

v) Ethyl N-[(3-(5-[(5-(acetyloxy)pentyl]oxy)pentyl]phenyl)amino]carbonyl)glycinate

was prepared using methods similar to those described in Example 1v. LCMS
RT=3.45min

25

vi) 3-[3-(5-[(5-Hydroxypentyl)oxy]pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 1vi. LCMS
RT=2.77min

vii) 5-[(5-[3-[3-(2,5-Dioxoimidazolidin-1-yl)]phenyl]pentyl)oxy]pentyl methanesulfonate

30

was prepared using methods similar to those described in Example 1vii. LCMS
RT=3.05min

viii) 3-[3-(5-[(5-Bromopentyl)oxy]pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

68

A solution of 5-[(5-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)]phenyl)pentyl]oxy]pentyl methanesulfonate (1.72g) in acetonitrile (30ml) was treated with tetrabutylammonium bromide (2.6g) at 20°C. After two days more tetrabutylammonium bromide (1g) was added and the mixture was stirred for a further day. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on a Biotage cartridge (40g) eluting with EtOAc-petroleum ether (1:2, 1:1) to give *the title compound* (754mg) LCMS RT=3.36min

ix) 3-(3-[5-[(5-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)pentyl]oxy]pentyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 1xi LCMS RT=2.48min

x) 3-[3-[5-[(5-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)pentyl]oxy]pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate
was prepared using methods similar to those described in Example 1xii LCMS RT=2.22min, ES+ve 514 (M+)⁺.

Example 13: 3-[3-[5-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

i) 5-[(6-Bromohexyl)oxy]pent-1-yne
was prepared using methods similar to those described in Example 1i.
GCMS RT = 5.6min

ii) 3-[3-[5-[(6-Bromohexyl)oxy]pent-1-ynyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 5iii LCMS RT=3.57min

iii) 3-[3-[5-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]pent-1-ynyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

69

was prepared using methods similar to those described in Example 5iv LCMS
RT=2.54min

- 5 iv) 3-(3-(5-((6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)pentyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5v LCMS
RT=2.71min

- 10 v) 3-(3-(5-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)pentyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

was prepared using methods similar to those described in Example 1xli LCMS
RT=2.47min, ES+ve 528 (MH)⁺.

- 15 **Example 14:** 3-(3-(6-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)hexyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

i) 6-((6-Bromohexyl)oxy)hex-1-yne

- 20 was prepared using methods similar to those described in Example 1i.
GCMS RT=5.99min

ii) 3-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using method similar to those described in Example 5ii.

- 25 LCMS RT=2.54min.

iii) 3-(3-(6-((6-Bromohexyl)oxy)hex-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
LCMS RT=3.55min.

- 30

iv) 3-(3-(6-((6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)hex-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione
was prepared using method similar to those described in Example 5iv.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

70

LCMS RT=2.68min.

v) 3-{3-[6-{[6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxyhexyl}phenyl]imidazolidine-2,4-dione

5 was prepared using method similar to those described in Example 5v.

LCMS RT=2.73min.

vi) 3-{3-[6-{[6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxyhexyl}phenyl]imidazolidine-2,4-dione

10 acetate

was prepared using method similar to those described in Example 1xii.

LCMS RT=2.81min, ES+ve 582(MH)⁺.

Example 15: (5*R*)-5-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxybutyl}benzyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione acetate

15

i) Benzyl (2*S*,4*R*)-4-(3-iodobenzyl)-4-methyl-5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate

20

A solution of benzyl (2*S*,4*S*)-4-methyl-5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1903) (1.2g) and 3-iodobenzyl bromide (1.15g) in THF (8ml) was added dropwise to a solution of lithium hexamethyldisilazide in THF (1*M*, 4.1ml) diluted in THF (32ml) at -30°C. The mixture was stirred at this temperature and then allowed to warm to 20°C over 4h. Aqueous sodium bicarbonate solution was then added and the mixture was extracted with Et₂O. The organic phase was separated and dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on a Biotage cartridge (40g) eluting with EtOAc-petroleum ether (1:9, 1:4) to give the *title compound* (1.48g) HPLC RT=9.33min.

25

ii) 3-Iodo-α-methyl-D-phenylalanine

30

A mixture of benzyl (2*S*,4*R*)-4-(3-iodobenzyl)-4-methyl-5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (1.47g) and potassium trimethylsilanolate (1.2g) was suspended in THF (50ml) and heated to 75°C for 2.5h. MeOH (10ml) was added and the solvents were

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

71

removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH and applied to two 10g SCX-2 cartridges eluting with MeOH and then with 0.2 M ammonia in MeOH. The ammoniacal solutions were evaporated to dryness to give *the title compound* (910mg) LCMS RT=1.93min.

5 iii) Methyl 3-iodo- α -methyl-D-phenylalaninate

A solution of 3-iodo- α -methyl-D-phenylalanine (0.9g) in MeOH (50ml) was treated with thionyl chloride (3.5ml) and the mixture was heated to reflux for 3 days. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in EtOAc and washed with aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to

10 dryness to give *the title compound* (0.73g) LCMS RT=2.12min.

iv) Methyl N-(aminocarbonyl)-3-iodo- α -methyl-D-phenylalaninate

A mixture of methyl 3-iodo- α -methyl-D-phenylalaninate (0.73g) in acetic acid (3ml) and water (1ml) was treated with sodium cyanate (0.4g) and stirred for 2 days at 20°C. The

15 solvents were removed under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc. The solution was washed with water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give *the title compound* (0.82g) LCMS RT=2.74min.

v) (5*F*)-5-(3-iodobenzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

A mixture of methyl N-(aminocarbonyl)-3-iodo- α -methyl-D-phenylalaninate (0.82g) and potassium carbonate (624mg) in dimethyl sulfoxide (5ml) was heated to 110°C for 3h and then allowed to cool to 20°C overnight. The mixture was diluted with EtOAc and washed with 2M HCl, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to dryness to give *the title compound* (521mg) LCMS RT=2.61min

25

vi) (5*F*)-5-(3-(4-((6-Bromohexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione was prepared using methods similar to those described in Example 5iii LCMS RT=3.36min

vii) (5*F*)-5-(3-(4-((6-((2*F*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione was prepared using methods similar to those described in Example 5iv LCMS RT=2.58min

30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

72

- viii) (5*R*)-5-(3-[4-[(6-[(*2R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5v LCMS
 5 RT=2.69min
- ix) (5*R*)-5-[3-(4-[(6-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]benzyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione acetate
 10 was prepared using methods similar to those described in Example 1xi LCMS
 RT=2.41min, ES+ve 542(MH)⁺.
- Example 16:** (5*S*)-5-[3-(4-[(6-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]benzyl]-5-methylimidazolidine-2,4-dione acetate
 15
- i) Benzyl (2*R*,4*S*)-4-(3-iodobenzyl)-4-methyl-5-oxo-2-phenyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate
 was prepared using methods similar to those described in Example 15i LCMS
 20 RT=3.98min
- ii) 3-Iodo- α -methyl-L-phenylalanine
 was prepared using methods similar to those described in Example 15ii LCMS
 25 RT=2.03min
- iii) Methyl 3-iodo- α -methyl-L-phenylalaninate
 was prepared using methods similar to those described in Example 15iii LCMS
 RT=2.21min
- iv) Methyl *N*-(aminocarbonyl)-3-iodo- α -methyl-L-phenylalaninate
 30 was prepared using methods similar to those described in Example 15iv LCMS
 RT=2.78min

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

73

v) (5S)-5-(3-iodobenzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 15v LCMS
RT=2.69min

- 5 vi) (5S)-5-(3-(4-((6-Bromohexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 5iii LCMS
RT=3.39min

- 10 vii) (5S)-5-(3-(4-((6-((2F)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 5iv LCMS
RT=2.63min

- 15 viii) (5S)-5-(3-(4-((6-((2F)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 5v LCMS
RT=2.65min

- 20 ix) (5S)-5-(3-(4-((6-((2F)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)-5-methylimidazolidine-2,4-dione acetate
was prepared using methods similar to those described in Example 1xii LCMS
RT=2.37min, ES+ve 542(MH)⁺.

- 25 **Example 17:** 2-[3-(3-(4-((6-((2F)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide acetate
i) 2-[3-(3-iodophenyl)-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide
A solution of 3-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (1g) in DMF (20ml) was treated with sodium hydride (30% oil dispersion, 158mg) and 2-bromoacetamide (1.36g) at 20°C. After 2h the reaction mixture was treated with aqueous 2M HCl, extracted with EtOAc and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the
- 30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

74

residue was purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with EtOAc to give *the title compound* (638mg). LCMS RT=2.32min.

- ii) 2-[3-[3-[4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide
 5 was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
 LCMS RT=3.17min.
- iii) 2-[3-[3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]but-1-ynyl]phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide
 10 was prepared using methods similar to those described in Example 5iv.
 LCMS RT=2.50min.
- iv) 2-[3-[3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide
 15 was prepared using methods similar to those described in Example 5v.
 LCMS RT=2.59min.
- v) 2-[3-[3-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide acetate
 20 was prepared using method similar to those described in Example 1xii.
 LCMS RT=2.23min, ES+ve 571 (MH)⁺.
- 25 **Example 18:** 5-[4-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy]butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione compound with formic acid (1:1)
- i) Methyl *N*-(aminocarbonyl)-4-iodo-L-phenylalaninate
 30 was prepared using methods similar to those described in Example 15iv LCMS RT=2.78min
- ii) 5-(4-Iodobenzyl)imidazolidine-2,4-dione

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

75

was prepared using methods similar to those described in Example 15v LCMS
RT=2.54min

- 5 iii) 5-[4-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxy)but-1-ynyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 3viii
LCMS RT=3.22min

- 10 iv) 5-[4-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione
was prepared using methods similar to those described in Example 3ix
LCMS RT=3.41min

- 15 v) 5-[4-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione
compound with formic acid (1:1)
was prepared using methods similar to those described in Example 3x

- 20 **Example 19:** 1-[3-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

- i) *N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N'*-(3-iodophenyl)urea
A suspension of 3-iodophenylisocyanate (1.1g) in DCM (10ml) was treated with aminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.49ml) and stirred under nitrogen at 20°C for 24h. The reaction mixture was quenched by adding MeOH. The solvents were removed under reduced pressure to give *the title compound* (1.35g) LCMS RT=2.92min.

- 30 ii) 1-(3-Iodophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one
N-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N'*-(3-iodophenyl)urea (618mg) was dissolved in acetic acid (10ml) and water (1ml) and the mixture was stirred at 20°C for 17h and then heated to 100°C for 0.5h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with NaHCO₃ solution, dried and

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

76

purified by chromatography on 10g silica Bond Elut cartridge eluting with EtOAc-petroleum ether (1:7 to 1:1) to give *the title compound* (130mg) LCMS RT=2.66min.

- 5 iii) 1-[3-(4-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl)amino)hexyloxy)butyl)phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one
 may be prepared using for example the methods described in Example 5ii to 5vi.
 LCMS RT=2.28min, ES+ve 498 (MH)⁺.
- 10 **Example 20:** 3-[3-(4-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl)amino)hexyloxy)butyl)phenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione acetate
- 15 i) 3-(3-Iodophenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
 BOC- α -methylalanine (1.01g) and diisopropylethylamine (1.74ml) in dichloromethane (2ml) was treated with tetramethylfluoroformamidinium hexafluorophosphate (1.32g) and the mixture was stirred for 18h. 3-Iodoaniline (1.09g) in dichloromethane (2ml) was added, followed by diisopropylethylamine (1ml). The mixture was stirred for 84h and then the solvents were removed under reduced pressure. The residue was partitioned
 between EtOAc and 2M HCl. The organic solution was washed with 2M HCl, sodium bicarbonate solution, brine and dried (MgSO₄). The filtrate was concentrated and then
 triturated in dichloromethane-cyclohexane (1:1, 20ml) to give a solid (740mg). The
 solution was purified by chromatography on two 10g silica Bond Elut cartridges eluting
 with dichloromethane to give additional solid (633mg). LCMS RT=3.41min. The solid
 (735mg) was dissolved in DMF (3ml) and then treated with sodium hydride (60% oil
 dispersion, 109mg). The mixture was stirred overnight at room temperature and then
 heated to 75°C for 3h. The solvent was removed under reduced pressure and treated
 with 4M HCl in dioxane. The resulting solution was heated for 2h at 75°C,
 concentrated, and the residue was triturated in Et₂O to give *the title compound* (487mg).
 LCMS RT=2.79min

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

77

ii) 3-(3-{4-[(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl}phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.LCMS
 RT=3.51min

5 iii) 3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]but-1-ynyl}phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5iv.LCMS
 RT=2.72min

10 iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}phenyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5v.LCMS
 RT=2.60min

15 v) 3-{3-[4-[(6-{[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino}hexyl)oxy]butyl}phenyl]-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione acetate
 was prepared using methods similar to those described in Example 1xii.LCMS
 RT=2.47min, ES+ve 542 (MH)⁺.

20 **Example 21:** 3-{3-[3-{[(7-{[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino}heptyl)oxy]propyl}phenyl]-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

25 i) 7-{[(3-{3-(methylsulfonyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl}phenyl)propyl]oxy}heptyl methanesulfonate
 was prepared using methods similar to those described in Example 1vii.LCMS
 RT=2.80min

30 ii) 3-(3-{3-[(7-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino}heptyl)oxy]propyl}phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 1xi. LCMS
 RT=2.85min

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

78

iii) 3-[3-(3-[(7-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)heptyloxy]propyl)phenyl]-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione acetate

5 was prepared using methods similar to those described in Example 1xii. LCMS RT=2.54min, ES+ve 592 (MH)⁺.

Example 22: 1-[3-(3-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)hexyloxy]propyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

10

i) 1-[3-[3-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyloxy]prop-1-ynyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

15 was prepared using methods similar to those described in Example 4ii. LCMS RT=3.43min

ii) 1-[3-[3-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyloxy]propyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

20 was prepared using methods similar to those described in Example 3ix. LCMS RT=3.42min

iii) 1-[3-[3-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]propyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

25 was prepared using methods similar to those described in Example 3x. LCMS RT=2.60min

iv) 1-[3-(3-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)hexyloxy]propyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

30 was prepared using methods similar to those described in Example 1xii. LCMS RT=2.34min, ES+ve 500 (MH)⁺

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

79

Example 23: N-[1-(3-(4-((6-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea acetate

- 5 i) N-[1-(3-Iodobenzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea
Allantoin (1.58g) was stirred with *meta*-iodobenzyl bromide (2.97g) in DMF (25ml) at 21° under nitrogen and sodium hydride (60% oil dispersion; 0.40g) was added over 5min. After 2h the solution was partitioned between EtOAc and water and hydrochloric acid was added to give pH 3. The separated aqueous layer was extracted with more EtOAc and the combined organic layers were washed with water and brine twice. After drying (MgSO₄), the solution was concentrated to 20ml. After 1h the solid was collected by
10 filtration and washed with EtOAc. The residue was boiled with EtOAc (50ml) and the slurry was allowed to cool. The solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate and dried to give the *title compound* (0.507g). LCMS RT=2.44min
- 15 ii) N-[1-(3-(4-(6-Bromohexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea
was prepared using methods similar to those described in Example Siii. LCMS RT=3.29min
- 20 iii) N-[1-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)but-1-ynyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea
was prepared using methods similar to those described in Example Siv. LCMS RT=2.57min
- 25 iv) N-[1-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea
was prepared using methods similar to those described in Example Sv. LCMS RT=2.61min
- 30 v) N-[1-(3-(4-((6-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea acetate

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

80

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii. LCMS
RT=2.36min, ES+ve 586 (MH)⁺

Example 24: 3-Benzyl-1-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

5 (hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
acetate

i) 3-Benzyl-1-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

10 1-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (0.5g) was taken up in dry DMF (10ml) and
treated with sodium hydride (60% oil dispersion, 73mg) and stirred for 20 min under
nitrogen. Benzyl bromide (0.295ml) was added and stirring continued for 3 h. 2M HCl
(100ml) was added and the mixture extracted with EtOAc. The combined extracts were
washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml), brine (50ml) and
dried (MgSO₄). This was recrystallised from MeOH to give the title compound (0.255g).
15 LCMS RT 3.53min.

ii) 3-Benzyl-1-(3-{4-[(6-bromohexyl)oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii). LCMS
RT=3.99min

20 iii) 3-Benzyl-1-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hydroxyethylamino)hexyl]oxy]but-1-ynyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iv). LCMS
RT=3.02min

25 iv) 3-Benzyl-1-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

hydroxyethylamino)hexyl]oxy]butyl}phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5v). LCMS
RT=3.08min

30 v) 3-Benzyl-1-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

(hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyl]oxy]butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione
acetate

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

81

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS
RT=2.81min, ES+ve 604 (MH)⁺.

- Example 25:** 1-[3-(4-[6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyloxy]butyl)phenyl]-3-methylimidazolidine-2,4-dione acetate
- 5
- i) 1-(3-Iodophenyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione
- 10 1-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (0.588g) was suspended in water (13ml) and treated with potassium hydroxide (0.37g). The reaction was placed in a warming bath (45°C) and treated with dimethyl sulfate (0.784ml). After stirring for 4 h the reaction mixture was chilled and filtered. The cake was washed with water and dried to give the title compound (0.381g). LCMS RT=2.94min.
- 15 ii) 1-(3-[4-[6-(6-Bromohexyloxy)but-1-ynyl]phenyl]-3-methylimidazolidine-2,4-dione
- was prepared using methods similar to those described in Example 5iii). LCMS
RT=3.64min.
- 20 iii) 1-(3-[4-[6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylamino)hexyloxy]but-1-ynyl]phenyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione
- was prepared using methods similar to those described in Example 5iv). LCMS
RT=2.79min.
- 25 iv) 1-(3-[4-[6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylamino)hexyloxy]butyl]phenyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione
- was prepared using methods similar to those described in Example 5v). LCMS
RT=2.76min.
- 30 v) 1-[3-(4-[6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyloxy]butyl)phenyl]-3-methylimidazolidine-2,4-dione acetate
- was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS
RT=2.48min, ES+ve 527 (MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

82

Example 26: Ethyl [3-[3-(4-[(6-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl)oxy]butyl)phenyl]-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate acetate

5

i) Ethyl [3-(3-iodophenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate

1-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (0.5g) was dissolved in dry DMF (10ml) and treated with sodium hydride (80% oil dispersion, 73mg) and stirred under nitrogen. After 20 min ethyl chloroacetate (0.255ml) was added. After 3 h 2M HCl (100ml) was added and the mixture extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. Trituration with di-*tert*-butyl ether (2x10ml) gave the title compound (0.571g). LCMS RT=3.21min.

10

ii) Ethyl [3-(3-[4-[(6-bromohexyl)oxy]but-1-ynyl)phenyl]-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate

15

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii). LCMS RT=3.79min.

iii) Ethyl [3-(3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl)oxy]but-1-ynyl)phenyl]-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate

20

was prepared using methods similar to those described in Example 5iv). LCMS RT=2.85min.

iv) Ethyl [3-(3-[4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl)oxy]butyl)phenyl]-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate

25

was prepared using methods similar to those described in Example 5v). LCMS RT=2.93min.

v) Ethyl [3-[3-(4-[(6-[(2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl)oxy]butyl)phenyl]-2,5-dioximidazolidin-1-yl]acetate acetate

30

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS RT=2.65min, ES+ve 600 (MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

83

Example 27: 2-{3-[3-(4-{(6-{(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy)butyl]phenyl}-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide acetate

5

i) 2-[3-(3-Iodophenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide

1-(3-Iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (0.302g) was taken up in dry DMF (15ml) and treated with bromoacetamide (0.399g) and then with sodium hydride (60% oil dispersion, 48mg). After 3 h pH 6.4 phosphate buffer (50ml) was added and the reaction mixture extracted with EtOAc (3x25ml), dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by Flash chromatography (Merck 9385, EtOAc then 9:1 EtOAc:MeOH) to give the title compound (0.279g). LCMS RT=2.62min.

10

ii) 2-[3-(3-[4-{(6-Bromohexyl)oxy]but-1-ynyl]phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide

15

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii). LCMS RT=3.27min.

iii) 2-[3-(3-[4-{(6-{(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

20

hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]but-1-ynyl]phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide was prepared using methods similar to those described in Example 5iv). LCMS RT=2.47min.

iv) 2-[3-(3-[4-{(6-{(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-

25

hydroxyethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide was prepared using methods similar to those described in Example 5v). LCMS RT=2.58min.

v) 2-[3-[3-(4-{(6-{(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-

30

(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxy]butyl]phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide acetate

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii). LCMS RT=2.31min, ES+ve 571 (MH)⁺.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

84

Example 28: 1-[3-(4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethyl]amino)hexyloxy]butyl)benzyl]imidazolidine-2,4-dione acetate

5 i) Ethyl *N*-(3-iodobenzyl)glycinate

3-Iodobenzylamine hydrochloride (1.0g) and diisopropylethylamine (1.29ml) were taken up in dry dimethylsulfoxide (60ml) and treated with ethyl bromoacetate and stirred under nitrogen for 2 h. 2M HCl (1.85ml) and water (250ml) were added. This was extracted with EtOAc, the aqueous phase was taken to pH 8 and extracted with EtOAc. The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (Biotage, 40g) eluting with EtOAc-cyclohexane-diisopropylethylamine (10:89:1 then 20:79:1) to give *the title compound* (0.571g) LCMS RT 2.02 min.

15 ii) 1-(3-Iodobenzyl)imidazolidine-2,4-dione

Ethyl *N*-(3-iodobenzyl)glycinate (0.567g) was treated with 1M HCl (3.9ml) and sodium cyanate (0.345g) and then refluxed for 30 min. Concentrated HCl (4.5ml) was added and the reaction mixture refluxed again for 30 min. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and then triturated with EtOAc (3 x 20ml). The combined extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give *the title compound* (0.543g). LCMS RT 2.63min.

25 iii) 1-[3-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyloxy]but-1-ynyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 3viii). LCMS RT=3.42min.

30 iv) 1-[3-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyloxy]butyl]benzyl]imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 3ix). LCMS RT=3.4min.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

85

v) 1-(3-(4-((6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in example 3x). LCMS
 RT=2.6min.

5

vi) 1-((3-(4-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)benzyl)imidazolidine-2,4-dione
acetate

was prepared using methods similar to those described in example 1xii). LCMS
 RT=2.42min, ES+ve 528 (MH)⁺.

10

Example 29: 1-Benzyl-3-((3-(4-((6-((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione
acetate

15

i) 1-Benzyl-3-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione

A solution of 3-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (1.7g) in DMF (20ml) was treated with sodium hydride (60% oil dispersion, 280mg) and benzylchloride (1.93ml) at 20 °C. After 2h the reaction mixture was treated with aqueous 2M HCl, extracted with EtOAc and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on Biotage (40g) eluting with petroleum ether-EtOAc (9:1 to 3:2) to give *the title* compound (1.38g). LCMS RT=3.27min.

20

ii) 3-Benzyl-1-(3-(4-((6-bromohexyl)oxy)but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
 LCMS RT=3.90min.

25

iii) 1-Benzyl-3-(3-(4-((6-((2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)but-1-ynyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione

was prepared using methods similar to those described in Example 5iv.
 LCMS RT=2.92min.

30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

86

iv) 3-Benzyl-1-(3-(4-((6-((2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylamino)hexyloxy)butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione
 was prepared using methods similar to those described in Example 5v.
 LCMS RT=2.72min.

5

v) 1-Benzyl-3-[3-(4-((6-((2*R*)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyloxy)butyl)phenyl)imidazolidine-2,4-dione
acetate

was prepared using methods similar to those described in Example 1xii.

10

LCMS RT=2.67min, ES+ve 604(MH)⁺.

Example 30: 3-[3-(4-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenylethylamino)hexyloxy)butyl)phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione
acetate

15

i) 3-(3-Iodophenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione

A solution of 3-(3-iodophenyl)imidazolidine-2,4-dione (950mg) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.1ml) in DCM (20ml) was treated with methanesulfonyl chloride (0.453ml) at 20 °C. After 2h the reaction mixture was diluted with DCM and washed with aqueous 2M HCl (3x20ml) and NaHCO₃ and dried (MgSO₄). The solvent was removed under reduced pressure to give *the title* compound (1.15g). LCMS RT=2.91min.

20

ii) 3-(3-(4-((6-Bromohexyloxy)but-1-ynyl)phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione

25

was prepared using methods similar to those described in Example 5iii.
 LCMS RT=3.60min.

iii) 3-(3-(4-((6-(Benzyl((2*R*)-2-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethylamino)hexyloxy)but-1-ynyl)phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione

30

was prepared using methods similar to those described in Example 6i.
 LCMS RT=2.94min.

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

87

iv) 3-(3-{4-[(6-[(2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)hexyl]oxybutyl}phenyl)-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione was prepared using methods similar to those described in Example 6ii. LCMS RT=2.72min.

5

v) 3-{3-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxybutyl}phenyl]-1-(methylsulfonyl)imidazolidine-2,4-dione acetate was prepared using methods similar to those described in Example 1xii. LCMS RT=2.48min, ES+ve 592(MH)⁺.

10

Example 31: 4-{3-[4-[(6-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)hexyl]oxybutyl}phenyl]-1,2,4-triazolidine-3,5-dione acetate

15

i) Ethyl 2-[(3-iodophenyl)amino]carbonylhydrazinecarboxylate

A solution of ethyl carbazate (1.25g) in dichloromethane (20ml) was treated with 3-iodophenylisocyanate (1.7g) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to 20°C and stirred for 2h. Ethanol (2ml) was added and the mixture was stirred for 0.5h. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was triturated in diethyl ether. The white solid was collected by filtration to give the title compound (2.4g). LCMS RT=2.81min

20

ii) Ethyl 2-[(3-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxybut-1-enyl]phenyl)amino]carbonylhydrazinecarboxylate Was prepared using methods similar to those described in Example 3viii LCMS RT=3.46min

25

iii) Ethyl 2-[(3-[4-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]hexyl]oxybutyl]phenyl)amino]carbonylhydrazinecarboxylate Was prepared using methods similar to those described in Example 3ix LCMS RT=3.50min

30

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

88

iv) 4-(3-(4-((6-((2*R*)-2-(2,2-Dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)phenyl)-1,2,4-triazolidine-3,5-dione
 Was prepared using methods similar to those described in Example 3x
 LCMS RT=2.42min

5

v) 4-[3-(4-((6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)hexyl)oxy)butyl)phenyl]-1,2,4-triazolidine-3,5-dione
 acetate

Was prepared using methods similar to those described in Example 1xii

10 LCMS RT=2min, ES+ve 515 (MH)⁺

BIOLOGICAL ACTIVITY

15 The potencies of the aforementioned compounds were determined using frog melanophores transfected with the human beta 2 adrenoreceptor. The cells were incubated with melatonin to induce pigment aggregation. Pigment dispersal was induced by compounds acting on the human beta 2 adrenoreceptor. The beta 2 agonist activity of test compounds was assessed by their ability to induce a change in light transmittance across a melanophore monolayer (a consequence of pigment dispersal).
 20 At the human beta 2 adrenoreceptor, compounds of examples 1-31 had IC₅₀ values below 1 μM.

25 Potency at other beta adrenoreceptor subtypes was determined using chinese hamster ovary cells transfected with either the human beta 1 adrenoreceptor or the human beta 3 adrenoreceptor. Agonist activity was assessed by measuring changes in intracellular cyclic AMP.

30 The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the following claims:

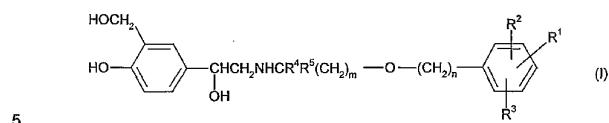
WO 02/070490

PCT/EP02/02317

89

Claims

1. A compound of formula (I)



or a salt, solvate or physiologically functional derivative thereof, wherein:

- 10 m is an integer of from 2 to 8;
n is an integer of from 3 to 11;
with the proviso that m + n is 5 to 19;

R¹ is -X-R⁶, wherein

- 15 X is selected from -(CH₂)_p- and C₂₋₆alkenylene;

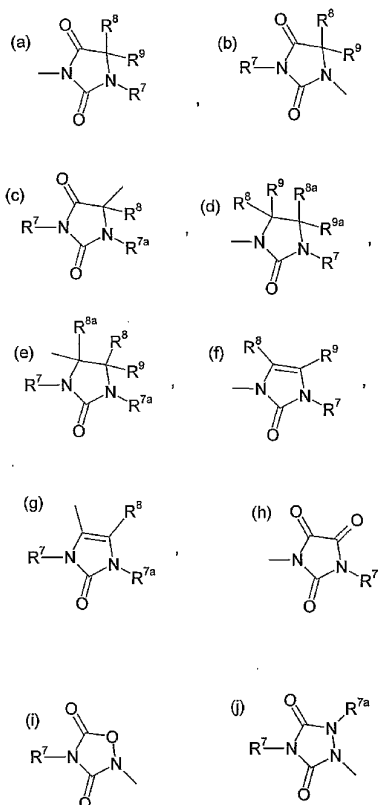
R⁶ is selected from

20

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

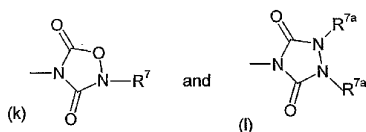
90



WO 02/070490

PCT/EP02/02317

91



- 5 R^7 and R^{7a} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, $C(O)R^{7b}$, $C(O)NHR^{7b}$, phenyl, naphthyl, hetaryl, and phenyl(C_{1-4} alkyl)-, and R^7 and R^{7a} are optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $-NHC(O)(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(phenyl)$, $-CO_2H$, and $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$;
- 10 R^{7b} is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, naphthyl, hetaryl, and phenyl(C_{1-4} alkyl), and R^{7b} is optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $-NHC(O)(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(C_{1-6}alkyl)$, $-SO_2(phenyl)$, $-CO_2H$, and $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$;
- 15 R^8 , R^{8a} , R^9 and R^{9a} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, phenyl, naphthyl, hetaryl, phenyl(C_{1-4} alkyl)-, $-NR^{10a}SO_2R^{10}$, $-NR^{10a}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, and $C_{1-6}alkyl$ substituted by $-CO_2R^{10}$ or $-C(O)NR^{10}R^{11}$;
- 20 R^{10} , R^{10a} and R^{11} are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, and phenyl($C_{1-4}alkyl$)-;
- p is an integer from 0 to 6;
- 25 R^2 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, halo, and C_{1-6} haloalkyl;
- R^3 is selected from hydrogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, $-NR^7CONR^7R^{7a}$, and $-SO_2NR^3R^b$;

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

92

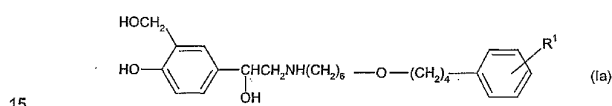
wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, and phenyl (C_{1-4} alkyl), or R^a and R^b , together with the nitrogen to which they are bonded, form a 5-, 6-, or 7- membered nitrogen containing ring;

5 and R^a and R^b are each optionally substituted by one or two groups selected from halo, C_{1-6} alkyl, and C_{1-6} haloalkyl; and

R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl with the proviso that the total number of carbon atoms in R^4 and R^5 is not more than 4.

10

2. A compound of formula (Ia)

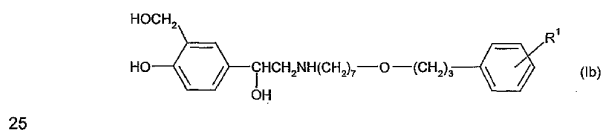


wherein

R^1 is as defined in claim 1 for formula (I), or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

20

3. A compound of formula (Ib)



wherein R^1 is as defined in claim 1 for formula (I),

WO 02/070490

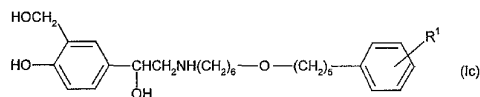
PCT/EP02/02317

93

or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

4. A compound of formula (Ic):

5



wherein R¹ is as defined above for formula (I),

or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

10

5. A compound according to claim 1 or claim 2 selected from:

- 3-[3-(4-[[6-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 15 3-[3-(4-[[6-[(2S)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 3-[3-(4-[[6-[(2R/S)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]-amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione;
- 20 2-[3-[3-(4-[[6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy)butyl]phenyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]acetamide; and
- N*-[1-[3-(4-[[6-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]hexyl]oxy)butyl]benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-4-yl]urea;

25

or a salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

6. A compound according to claim or claim 4 selected from:

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

94

3-[3-(5-[[6-((2*R*)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]hexyl]oxy)pentyl]phenyl]imidazolidine-2,4-dione

or a salt, solvate or physiologically acceptable derivative thereof.

5

7. A compound according to any of claims 1 to 6 wherein R^6 is selected from one of the moieties (a) – (j) as defined in claim 1.

8. A method for the prophylaxis or treatment of a clinical condition in a mammal, such as a human, for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated, which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) according to any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

10

9. A compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) according to any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof for use in medical therapy.

15

10. A pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) according to any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.

20

11. The use of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) according to any of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a clinical condition for which a selective β_2 -adrenoreceptor agonist is indicated.

25

12. A process for the preparation of a compound of formula (I), (Ia), (Ib) or (Ic) according to any of claims 1 to 7, or a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, which comprises:

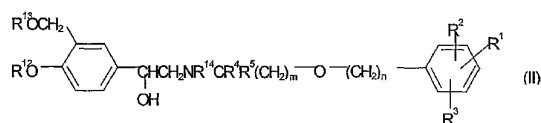
30

(a) deprotection of a protected intermediate, for example of formula (II):

WO 02/070490

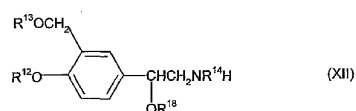
PCT/EP02/02317

95



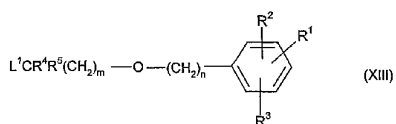
or a salt or solvate thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , and n are as defined for the compound of formula (I) or (Ia), and R^{12} , R^{13} , and R^{14} are each independently either hydrogen or a protecting group provided that at least one of R^{12} , R^{13} , and R^{14} is a protecting group; or

(b) alkylation of an amine of formula (XII)



wherein R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} are each independently either hydrogen or a protecting group,

with a compound of formula (XIII):



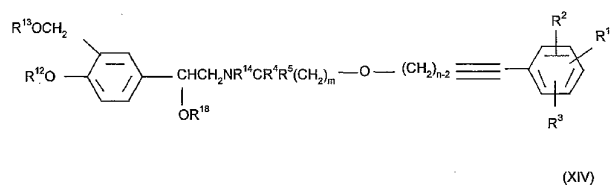
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , and n are as defined for the compound of formula (I) or (Ia) and L^1 is a leaving group;

(c) reduction of a compound of formula (XIV):

WO 02/070490

PCT/EP02/02317

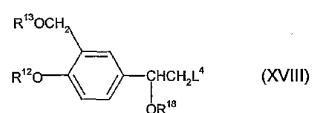
96



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as defined for formula (I) and R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{15} each independently represent a hydrogen atom or a protecting group as defined above;

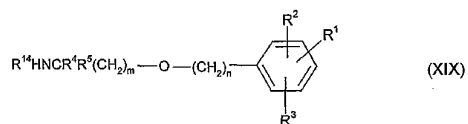
5

(d) reacting a compound of formula (XVIII):



10

wherein R^{12} , R^{13} and R^{18} are as hereinbefore defined and L^4 is a leaving group, with an amine of formula (IX):



15

WO 02/070490

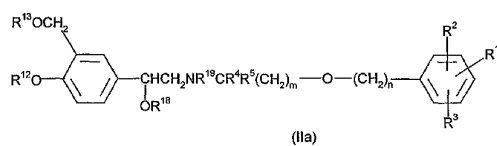
PCT/EP02/02317

97

or

(e) removal of a chiral auxiliary from a compound of formula (IIa):

5



- 10 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m and n are as defined for formula (I) and R^{12} , R^{13} , R^{14} and R^{18} each independently represent a hydrogen atom or a protecting group as defined above and R^{19} represents a chiral auxiliary;

followed by the following steps in any order:

- 15 (i) optional removal of any protecting groups;
 (ii) optional separation of an enantiomer from a mixture of enantiomers;
 (iii) optional conversion of the product to a corresponding salt, solvate,
 or physiologically functional derivative thereof.

- 20 13. A compound for formula (II), (III) or (XIV) as defined hereinabove.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/02317
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D233/74 A61K31/395 A61P11/08 C07D233/70 C07D233/84 C07D249/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELD : SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 140 800 A (GLAXO GROUP LTD.) 5 December 1994 (1984-12-05) cited in the application page 1	1, 11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but after the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 July 2002		09/07/2002
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2050, Tx. 31 851 epo nl, Fax. (+31-70) 840-3016		Authorized officer
		Van Bijlen, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/02317
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 8 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/02317

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2140800	A	05-12-1984	AT 390611 B	11-06-1990
			AT 129184 A	15-11-1989
			AU 573212 B2	02-06-1988
			AU 2706484 A	25-10-1984
			BE 899448 A1	18-10-1984
			BE 900835 A4	17-04-1985
			BG 61490 B2	30-09-1997
			CA 1335999 A1	20-06-1995
			CA 1336004 A1	20-06-1995
			CH 661497 A5	31-07-1987
			CH 667084 A5	15-09-1988
			CZ 9104023 A3	12-05-1993
			CY 1482 A	08-12-1989
			CZ 285602 B6	15-09-1999
			DE 3414752 A1	18-10-1984
			DE 3448338 C2	19-05-1993
			DE 3448452 C2	05-01-1994
			DK 158092 A	30-12-1992
			DK 201784 A	19-10-1984
			ES 531722 D0	01-06-1985
			ES 8505641 A1	01-10-1985
			ES 539625 D0	16-07-1986
			ES 8609209 A1	16-12-1986
			FI 841548 A ,B,	19-10-1984
			FR 2545482 A1	09-11-1984
			GB 2176476 A ,B	31-12-1986
			GR 79925 A1	31-10-1984
			HK 36889 A	12-05-1989
			HU 200160 B	28-04-1990
			IE 57237 B1	17-06-1992
			IL 71569 A	30-10-1987
			IT 1199112 B	30-12-1988
			JP 1862136 C	08-08-1994
			JP 5069817 B	01-10-1993
			JP 63264443 A	01-11-1988
			JP 1643826 C	28-02-1992
			JP 3000858 B	09-01-1991
			JP 59199659 A	12-11-1984
			JP 2001385 C	20-12-1995
			JP 6087800 A	29-03-1994
			JP 7029997 B	05-04-1995
			KE 3864 A	19-05-1989
			KR 9204186 B1	30-05-1992
			LU 85329 A1	04-06-1985
			LU 88265 A9	03-02-1994
			MX 9203226 A1	01-07-1992
			NL 8401258 A ,B,	16-11-1984
			NO 841568 A ,B,	19-10-1984
			NZ 207885 A	29-11-1988
			NZ 221999 A	29-11-1988

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
C 0 7 D 233/74	C 0 7 D 233/74	
C 0 7 D 249/08	C 0 7 D 249/08	5 3 6

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100125508

弁理士 藤井 愛

(72)発明者 コエ, ダイアン, メアリー

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ スティーヴンエイジ, グンネルズ ウッド ロード, グラ
クソスミスクライン

(72)発明者 モンティース, マイケル, ジョン

イギリス国 ディーイー 1 5 エーエイチ ケント, ダートフォード, テンプル ヒル, グラクソ
スミスクライン

(72)発明者 プロコピョウ, パナイオティス, アレクサンドロウ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ スティーヴンエイジ, グンネルズ ウッド ロード, グラ
クソスミスクライン

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC60 MA01 ZA12 ZA36 ZA59

ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZC43