



УКРАЇНА (19) UA (11) 77169 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4174 (2006.01)	A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	C07D 233/78 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	C07D 235/02 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	C07D 277/34 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 401/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	C07D 403/10 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	C07D 405/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	C07D 409/06 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	C07D 417/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

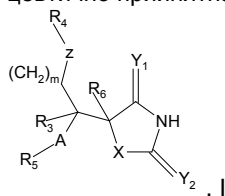
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ГІДАНТОЇНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ, ТА ЗАСТОСУВАННЯ ТАКИХ СПОЛУК

1

2

- (21) 2003098167
(22) 13.03.2002
(24) 15.11.2006
(86) PCT/SE02/00479, 13.03.2002
(31) 0100903-4
(32) 15.03.2001
(33) SE
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Лепісте Матті, SE, Мунк Аф Росенскельд, SE
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) EP 0 640 594
WO 9906361
WO 0040577
(57) 1. Похідні гідантоїну формули I або їх фарма-
цевтично прийнятна сіль



де
X означає NR₁;

Y₁ та Y₂ означають O;
Z означає O;
m дорівнює 0;
A означає простий зв'язок або (C₁₋₆)алкіл;
R₁ вибрано з H або (C₁₋₃)алкілу;
R₃ та R₆ незалежно вибрані з групи: H, (C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)гетероалкіл, феніл(C₁₋₆)алкіл, причому алкіл або гетероалкіл можуть бути необов'язково заміщені однією або декількома групами, незалежно вибраними з гідроксилу, циклоалкілу, фенілу, гетероарилу, галогену, (C₁₋₆)алкокси, аміногрупи, N-алкіламіногрупи, N,N-діалкіламіногрупи, N-алкіламідогрупи, алкілкарбаміду та алкілтіо;
R₄ вибрано з H або (C₁₋₃)алкілу;
R₅ означає біциклічну або трициклічну групу, що містить дві або три кільцеві структури з 3 - 7 кільцевих атомів кожна, що незалежно вибрані з циклоалкілу, фенілу, гетероциклоалкілу або гетероарилу, де кожна кільцева структура незалежно необов'язково заміщена одним чи декількома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, тіоалкіл, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, (C₁₋₆)алкіл, галогеналкіл, (C₁₋₆)алкоксил, алкілсульфо-

(13) C2

(11) 77169

(19) UA

намідогрупа, (C₁₋₆)алкіламідогрупа, алкілкарбамат, CHO та карбоксил, причому будь-який алкільний радикал у будь-якому заміснику може бути сам необов'язково заміщеним однією або декількома групами, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, аміногрупи та ціаногрупи;

R₅ означає біциклічну або трициклічну групу, де кожна кільцева структура зв'язана з наступною кільцевою структурою простим зв'язком, -O-, -S-, -NH-, (C₁₋₆)алкілом, (C₁₋₆)гетероалкілом, (C₁₋₆)алкінілом, карбоксі(C₁₋₆)алкілом, або конденсована з наступною кільцевою структурою;

за умови, що:

коли X означає NR₁, R₁ означає H, A є простим зв'язком, R₃ означає H, R₄ означає H та R₆ означає H, тоді R₅ не означає н-метилбензімідазол або 5-бензо[1,3]діоксол-5-іл.

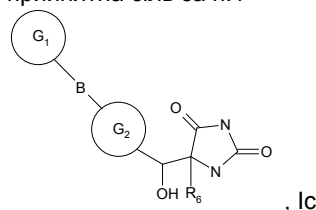
2. Сполука формули I за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій A означає простий зв'язок.

3. Сполука за п.1 або п.2 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₃ означає H або (C₁₋₆)алкіл.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₅ означає біциклічну групу, що містить два необов'язково заміщених 5- або 6-членних кільця, незалежно вибраних з циклоалкілу, фенілу, гетероциклоалкілу або гетероарилу.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₆ означає H або (C₁₋₆)алкіл.

6. Сполука формули Ic або її фармацевтично прийнятна сіль за п.1



в якій

B означає простий зв'язок, ацетилен, -O-, -NH-, -S- або CH₂O;

R₆ вибрано з H, (C₁₋₆)алкілу, (C₁₋₆)гетероалкілу та фенілалкілу;

у R₆ алкіл та гетероалкіл можуть бути необов'язково заміщеними однією або декількома групами, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, (C₁₋₆)алкоксилу або аміногрупи;

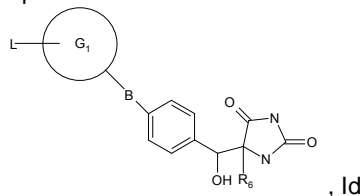
G₁ означає моноциклічну групу, а G₂ вибрано з моноциклічної та біциклічної груп, або G₁ означає біциклічну групу, а G₂ означає моноциклічну групу, де моноциклічна група містить одну кільцеву структуру, а біциклічна група містить дві кільцеві структури, конденсовані разом або об'єднані разом за допомогою B, що визначено вище, кожна кільцева структура має до 7 кільцевих атомів та незалежно вибрана з груп: циклоалкіл, феніл, гетероциклоалкіл або гетероарил, де кожна кільцева структура незалежно необов'язково заміщена одним або

декількома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, іоалкіл, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, (C₁₋₆)алкіл, галогеналкіл, (C₁₋₆)алкоксил, алкілсульфонамідогрупа та алкіламідогрупа, де будь-який алкільний радикал у будь-якому заміснику може бути сам необов'язково заміщеним однією або декількома групами, незалежно вибраними з галогену та гідроксилу.

7. Сполука формули Ic за п.6 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій B вибрано з простого зв'язку, -O-, -S- або CH₂O;

G₂ означає фенільне кільце; G₁ означає моноциклічну або біциклічну групу, що містить щонайменше одне фенільне кільце; а R₆ вибрано з H, (C₁₋₆)алкілу та (C₁₋₆)гетероалкілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкіл(C₁₋₆)алкілу, гетероарилу або гетероарил(C₁₋₆)алкілу.

8. Сполука формули Id або її фармацевтично прийнятна сіль за п.1



в якій

B означає простий зв'язок, O або CH₂O;

G₁ означає моноциклічну або біциклічну групу, що містить щонайменше одне 5- або 6-членне арильне кільце;

R₆ означає H, (C₁₋₆)алкіл, гідроксіалкіл або аміноалкіл;

L вибрано з H, (C₁₋₆)алкілу, галогеналкілу, (C₁₋₆)алкоксилу, аміногрупи, алкіламіногрупи, алкіламідогрупи, нітрогрупи, ціаногрупи та галогену.

9. Сполука формули Id за п.8 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій G₁ вибрано з фенілу, піридилу, нафтилу або хіноліну.

10. Сполука формули Id за п.8 або п.9 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R₆ вибрано з H, (C₁₋₆)алкілу, гідроксі(C₁₋₆)алкілу та аміно(C₁₋₆)алкілу.

11. Сполука формули Id за будь-яким з пунктів 8-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій L означає мета- або паразамісник, а G₁ означає 6-членне кільце.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I за п.1 або сполуку формули Ic за п.6, або сполуку формули Id за п.8, або їх фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятий носій.

13. Застосування сполуки формул I або Ic, або Id або їх фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи декількома металопротеїназами ферментами.

Представлений винахід стосується сполук, корисних при інгібуванні металопротеїназ та особливо фармацевтичних композицій, що їх містять, а також їх застосування.

Сполуки цього винаходу є інгібіторами одного чи більше металопротеїназних ферментів. Металопротеїнази є надродиною протеїназ (ферментів), число яких в останні роки різко зросло. На основі структурних та функціональних досліджень ці ферменти розподілені на родини та підродини, [як описано N.M.Hooper (1994) FEES Letters 354:1-6]. Приклади металопротеїназ включають матричні металопротеїнази (MMP), як-то колагенази (MMP1, MMP8, MMP13), желатинази (MMP2, MMP9), стромелінази (MMP3, MMP10, MMP11), матрилізин (MMP7), металоеластаза (MMP12), енамелізин (MMP19), МТ-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); репролізин або адамалізин або родина MDC, яка включає секретазу та шедази, як-то перетворюючі TNF ферменти (ADAM10 та TACE); астацінова родина, що включає ферменти, як-то перетворююча проколаген протеїназа (PCP); та інші металопротеїнази, як-то агреканазу, родина перетворюючих ендотелій ферментів та родина перетворюючих ангіотензин ферментів.

Металопротеїнази, можна вважати, є важливими при гіперволеїї фізіологічних хворобливих процесів, що включають корекцію тканини, як-то розвиток ембріону, утворення кісток та корекцію матки при менструації. Це базується на здатності металопротеїназ розщеплювати багато матричних субстратів, як-то колаген, протеоглікан та фібронектин. Металопротеїнази, можна також вважати, є важливими при перетворенні або секреції важливих клітинних посередників, як-то фактор некрозу пухлин (TNF); та посттрансляційне протеолізне перетворення, або втрата біологічно важливих мембранних білків, як-то рецептор CD23 з низькою спорідненістю до IgE, для повнішого огляду дивися [N.M.Hooper et al, (1997) Biochem J. 321:265-279].

Металопротеїнази асоційовані з багатьма хворобами або станами. Інгібування активності одної чи більше металопротеїназ при різних запальних та алергічних хворобах може бути дуже корисним при цих хворобах або станах, наприклад: різних запальних та алергічних хворобах, як-то, запалення суглобів (особливо, ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра), запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальна хвороба кишечника, виразковий коліт та гастрит), запалення шкіри (особливо псоріаз, екзема, дерматит); при метастазах або інвазії пухлин; при хворобі, асоційованій з нерегульованою деградацією екстрацелюлярної матриці, як-то остеоартрит; при резорбтивній хворобі кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); при хворобах, асоційованих з порушенням ангіогенезом; асоційована з діабетом посилена корекція колагену, хвороба зубів (як-то гінгівіт), покриття виразками роговиці, покриття виразками шкіри, постоперативні стани (як-то анастамоз товстої кишки) та загоєння поранень шкіри; демієлінізуючі хвороби центральної та периферійної нервових систем (як-то розсіяний склероз);

хвороба Альцгеймера; корекція екстрацелюлярної матриці, яку спостерігають при серцево-судинних хворобах, як-то рестеноз та атеросклероз; астма, риніт; та хронічні обструктивні хвороби легенів (COPD).

MMP12, відома також як еластаза або металоеластаза макрофагів, була спочатку клонована у мишах Shapiro et al. [1992, J.Biol. Chem. 267: 4664] та у людині ними ж у 1995. MMP12 преферентційно експресується в активованих макрофагах, та показано, що вона секретується з альвеолярних макрофагів курців [Shapiro et al., 1993, J.Biol. Chem., 268: 23824] а також у пінних клітинах в атеросклеротичних ураженнях [Matsumoto et al, 1998, Am J.Pathol 153: 109]. Мишача модель COPD базується на контрольному зараженні мишей сигаретним димом протягом 6 місяців, двома сигаретами 6 дів на тиждень. Дикі миші формують емфізему легенів після цієї обробки. Коли уражених MMP12 мишей тестували у цій моделі, вони не формували значної емфіземи, чітко вказуючи, що MMP12 є ключовим ферментом у патогенезі COPD. Роль MMP, як-то MMP12 у COPD (емфізема та бронхіт) [обговорено Anderson та Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammation and Immunomodulatory Investigational Drugs 1d]: 29-38]. Зараз виявлено, що паління збільшує інфільтрацію макрофагів та похідну від макрофагів експресію MMP12 у бляшках Кангаварі сонної артерії людини [Matetzky S, Fishbein MC et al, Circulation 102:08. 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

MMP-13, або колагеназа 3, була спочатку клонована з похідної з пухлин мозку бібліотеки кДНК [J.M.P.Freije et al. (1994) J.Biol. Chem. 269(24): 16766-16773]. ПЛР-РНК-аналіз РНК з великого числа тканин показав, що експресія MMP13 була обмежена карциномами мозку, оскільки вона не була виявлена у фіброаденомах мозку, нормальних або спочиваючих грудних залозах, плаценті, печінці, яєчнику, матці, простаті або завушній залозі або у лініях клітин раку мозку (T47-D, MCF-7 та ZR75-1). На додаток до цього спостереження MMP13 виявлено у трансформованих епідермальних кератиноцитах [N. Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250], сквамозно-клітинній карциномі [N.Johansson et al., (1997) Am. J.Pathol. 151(2):499-508] та епідермальних пухлинах [K.Airola et al., (1997) J.Invest. Dermatol. 109(2):225-231]. Ці результати підтверджують, що MMP13 секретується у трансформованих епітеліальних клітинах та може бути включеною у деградацію екстрацелюлярної матриці та клітинно-матричну взаємодію, асоційовану з метастазом, як зокрема спостерігали при ураженні раком мозку та при злоякісному рості епітелію при карциномі шкіри.

Нещодавно опубліковані дані свідчать, що MMP13 грає роль в обороті інших сполучних тканин. Наприклад, сумісна з MMP13-субстратною специфічністю та перевагою стосовно розкладання колагену типу II [P.G.Mitchell et al., (1996) J.Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper et al, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550], MMP-13, як припущено, грає роль протягом первинного утворення кісток та корекції скелета [M. Stahle-

Backdahl et al., (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) *Dey. Dyn.* 208(3):387-397, при деструктивних хворобах суглобів, як-то ревматоїдний та остеоартрит [D. Wemicke et al., (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P.G. Mitchell et al., (1996) *J.Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) *Arthritis Rheum* 40(8): 1391-1399]; та при асептичному ослабленні заміни суглобу стегна [S. Imai et al., (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. MMP-13 також залучено у хронічний пародонтоз дорослих, оскільки вона локалізована в епітелії хронічно запальної слизової тканини ясен людини [V. J. Uitto et al., (1998) *Am. J. Pathol.* 152C6): 1489-14991] та при корекції колагеної матриці при хронічних пораненнях [M. Vaalamo et al., (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(9):96-101].

MMP-9 (Желатиназа В; 92кДа Колагеназа типу IV; 92кДа Желатиназа) є секретованим білком, який спочатку очищали, потім клонували та секвенсували, у 1989 [S.M. Wilhelm et al (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (29):17213-17221: опублікована помилка у *J. Biol. Chem.* (1990) 265 (36): 22570]. Нещодавній огляд MMP9 пропонує чудове джерело детальної інформації та посилань на цю протеазу: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (In: *Matrix Metalloproteinases*. 1998. Edited by W.C. Parks & R.P. Mecham. pp1 15-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Наступні відомості взяті з цього огляду T.H. Vu & Z. Werb (1998).

Експресія MMP9 звичайно обмежена кількома типами клітин, включаючи трофобласти, остеокласти, нейтрофіли та макрофаги. Однак, її експресію можна індукувати у тих же самих клітинах та у інших типах клітин кількома посередниками, включаючи обробку клітин факторами росту або цитокинами. Вони є посередниками, часто залученими у початкову запальну реакцію. Як інші секретовані MMP, MMP9 вивільняється як неактивний профермент, який далі розщеплюється з утворенням активного ферменту. Потрібні для цієї активації протеази *in vivo* невідомі. Баланс активної MMP9 відносно неактивного ферменту далі регулюється *in vivo* взаємодією з TIMP-1 (Інгібітор тканинної металопротеїнази-1), природно існуючим білком. TIMP-1 приєднується до С-термінального регіону MMP9, призводячи до інгібування каталітичного домену MMP9. Баланс індукованої експресії проMMP9, розщеплення про- в активну MMP9 та наявність TIMP-1 комбінують для визначення кількості каталітично активної MMP9, яка є присутньою на локальній ділянці. Протеолітично активна MMP9 атакує субстрати, які включають желатин, еластин та природні колагени типу IV та типу V; вона не має активності проти природного колагену типу I, протеогліканів або ламінінів.

З'являється багато даних стосовно ролі MMP9 у різних фізіологічних та патологічних процесах. Фізіологічні ролі включають інвазію ембріональних трофобластів через епітелій матки на ранніх етапах ембріональної імплантації; деяку роль у рості та розвитку кісток; та міграцію запальних клітин з судинної системи у тканини.

Вивільнення MMP9, виміряне з використанням ферментного імунодослідження, було значно підвищеним у тканинних рідинах та в АМ-надосадкових рідинах від нелікованих астматиків

порівняно з астматиками з інших популяцій [Am. J. Resp. Клітин & Моі. Biol., (Nov 1997) 17 C5):583-591]. Також, збільшену експресію MMP9 виявлено у деяких інших патологічних станах, свідчаючи про залучення MMP9 у хворобливі процеси, як-то COPD, артрит, метастаз пухлин, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз та руйнування тромбоцитів при атеросклерозі, призводячи до гострих коронарних станів, як-то інфаркт міокарду.

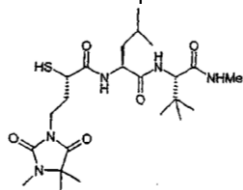
MMP8 (колагеназа-2, нейтрофільна колагеназа) є ферментом розміром 53кДа родини матричних металопротеїназ, що переважно експресується у нейтрофілах. Останні дослідження свідчать, що MMP8 експресується також в інших клітинах, як-то остеоартритні хондроцити [Shlopov et al, (1997) *Arthritis Rheum*, 40:2065]. Вироблена нейтрофілами MMP може викликати корекцію тканини, а тому блокування MMP8 повинно мати позитивний вплив при фіброзних хворобах, наприклад, легенів, та при дегенеративних хворобах типу емфіземи легенів. MMP8 була також виявлена як зверхрегульована при остеоартриті, свідчаючи, що блокування MMP8 може також бути корисним при цій хворобі.

MMP3 (стромеліназа-1) є ферментом розміром 53кДа родини матричних металопротеїназ. Активність MMP3 продемонстрована у фібробластих, виділених із запалених ясен [Uitto V. J. et al, (1981) *J. Periodontal Res.*, 16:417-424], та рівні ферменту скорельовані з суворістю хвороби ясен [Overall C. M. et al, (1987) *J. Periodontal Res.*, 22:81-88]. MMP3 продукується також у базальних кератиноцитах при багатьох хронічних виразках [Saarialho-Kere U. K. et al, (1994) *J. Clin. Invest.*, 94:79-88]. Білок та мРНК MMP3 виявлені у базальних кератиноцитах, межуючих, але на відстані, від краю поранення, в якому можливо представляє ділянки проліферуючого епідермісу. MMP3 може тим заважати загоєнню епідермісу. Кілька дослідників продемонстрували стійке підвищення MMP3 у синовіальних рідинах від пацієнтів з ревматоїдним та остеоартритом порівняно з контролем [Walakovits L. A. et al, (1992) *Arthritis Rheum.*, 35:35-42; Zafarullah M. et al, (1993) *J. Rheumatol.*, 20:693-697]. Ці дослідження дають основу для думки, що інгібітор MMP3 лікуватиме хвороби, при яких залучено руйнування екстрацелюлярної матриці, що призводить до обумовленого інфільтрацією лімфоцитів запалення або втрати необхідної для функції органу структурної цілісності.

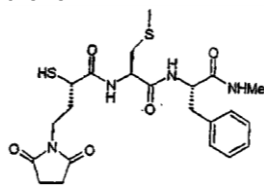
Ряд інгібіторів металопротеїнази відомі [дивися, наприклад, огляд інгібіторів MMP Beckett R.P. та Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282]. Відмінні класи сполук можуть мати відмінні ступені потужності та селективності інгібування різних металопротеїназ.

[Whittaker M. et al., 1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776] розглядають багато відомих сполук інгібіторів MMP. Вони констатують, що ефективний інгібітор MMP потребує зв'язувальної цинк групи або ZBG (функціональної групи, здатної хелатувати активну ділянку з іоном цинку(II)), щонайменше одної функціональної групи, яка забезпечує водневий зв'язок з основою ферменту, та одного чи більше бічних ланцюгів, які забезпечують ефективну ван-дер-ваальсівську взаємодію з

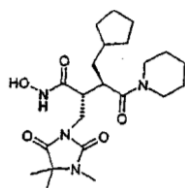
ділянками ферменту. Зв'язувальні цинк групи у відомих інгібіторах MMP включають карбоксильні групи, гідроксамові групи, сульфгідрильні групи або меркаптогрупи, тощо. Наприклад, Whittaker M. et al. обговорюють такі інгібітори MMP:



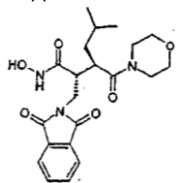
Вищенаведена сполука створена для клінічної розробки. Вона має меркаптоацильну зв'язувальну цинк групу, триметилгідантоїнілетильну групу в положенні P1 та лейциніл-трет-бутилгіліциніловий скелет.



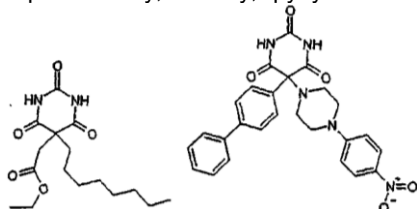
Вищенаведена сполука має меркаптоацильну зв'язувальну цинк групу та імідну групу в положенні P1.



Вищенаведена сполука була розроблена для лікування артриту. Вона має непептидну сукциніл-гідроксаматну зв'язувальну цинк групу та триметилгідантоїнілетильну групу в положенні P1.



Вищенаведена сполука є фталімідним похідним, що інгібує колагенази. Вона має непептидну сукциніл-гідроксаматну зв'язувальну цинк групу та циклічну імідну групу в положенні P1. Whittaker M. et al також обговорюють інші інгібітори MMP, що мають циклічну імідну групу в положенні P1 та різні зв'язувальні цинк групи (сукцинілгідроксаматну, карбоксильну, тіолову, групу на основі фосфору).

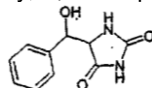


Вищенаведені сполуки виявлені як гарні інгібітори MMP8 та MMP9 [патентні заявки PCT WO9858925, WO9858915]. Вони мають піримідин-2,3,4-трионову зв'язувальну цинк групу.

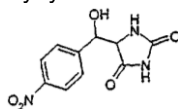
Наступні сполуки невідомі як інгібітори MMP:

[Патент Японії № 5097814 (1993)] описує спосіб отримання сполук, корисних як інтермедіати

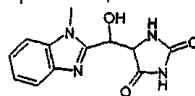
для продукування антибіотиків, включаючи сполуку, що має формулу:



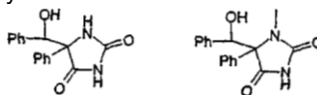
[Morton et al., 1993, J Agric Food Chem 41(1): 148-152] описують отримання сполуки з фунгіцидною активністю, включаючи сполуку, що має формулу:



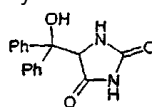
[Dalgatov, D et al., 1967, Khim. Geterotsikl. Soedin. 5:908-909] описують синтез такої сполуки без пропозиції застосування сполуки:



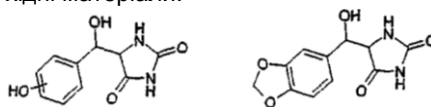
[Crooks, P et al., 1989, J. Heterocyclic Chem. 26(41:1113-17)] описують синтез таких сполук, які тестували стосовно антиконвульсивної активності у мишей:



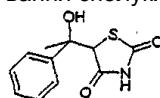
[Gramain, J.C et al., (1990) Reel. Trav. Chim. Pays.Bas 109:325-331] описують синтез такої сполуки:



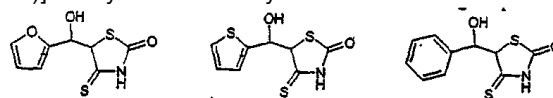
[Патент Японії №63079879 (1988)] описує спосіб синтезу інтермедіатів на шляху до важливих амінокислот. Такі сполуки використовували як вихідні матеріали:



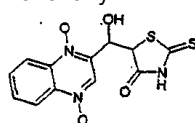
[Wolfe, J et al. (1971, Synthesis 6:310-311)] описують синтез такої сполуки без пропозиції застосування сполуки:



[Moharram et al (1983, Egypt J. Chem. 26:301-11)] описують такі сполуки:



[Патент Угорщини №26403 (1983)] описує синтез та застосування як харчових добавок наступної сполуки:



Ми виявили новий клас сполук, що є інгібіторами металопротеїназ та представляють особливий інтерес стосовно інгібування MMP, як-то MMP12. Сполуки є інгібіторами металопротеїнази, що мають зв'язувальну метал групу, якої нема

у відомих інгібіторах металопротеїнази. Зокрема, ми відкрили сполуки, що є потужними інгібіторами MMP12 та мають потрібні профілі активності. Сполуки цього винаходу мають корисну потужність, селективність та/або фармакокінетичні властивості.

Сполуки інгібіторів металопротеїнази представленого винаходу мають зв'язувальну метал групу та одну чи більше функціональних груп або бічних ланцюгів, характерних тим, що зв'язувальна метал група має формулу (k)



де X вибрано з групи: NR1, O, S;

Y1 та Y2 незалежно вибрані з групи: O, S;

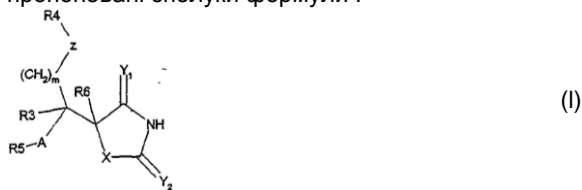
R1 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл;

Будь-які вищенаведені алкілгрупи можуть бути лінійними чи розгалуженими; будь-яка вищенаведена алкілгрупа представляє переважно (C1-7)алкіл та найпереважніше (C1-6)алкіл.

Сполука інгібітору металопротеїнази є сполукою, що інгібує активність ферменту металопротеїнази (наприклад, MMP). Як необмежувальний приклад, сполука інгібітору може виявляти величини IK_{50} in vitro в межах 0,1-10000 наномоль/л, переважно в межах 0,7-1000 наномоль/л.

Зв'язувальна метал група є функціональною групою, здатною приєднувати іон металу на активній ділянці ферменту. Наприклад, зв'язувальна метал група буде зв'язувальною цинк групою в інгібіторах MMP, що хелатують активну ділянку з іоном цинку(II). Зв'язувальна метал група формули (k) базується на п'яти-членній кільцевій структурі та є переважно гідантоїновою групою, найпереважніше 5-заміщеним 1-H,3-H-імідазолідин-2,4-діоном.

Згідно з першим аспектом винаходу нами запропоновані сполуки формули l



де

X вибрано з групи: NR1, O, S;

Y1 та Y2 незалежно вибрані з групи: O, S;

Z вибрано з групи: NR2, O, S;

m дорівнює 0 або 1 ;

A вибрано з групи: безпосередній зв'язок, (C1-6)алкіл, (C1-6)алкеніл, (C1-6)галогеналкіл, або (C1-6)гетероалкіл, що містить гетерогрупу, яку вибрано з груп: N, O, S, SO, SO₂, або містить дві гетерогрупи, які вибрані з груп: N, O, S, SO, SO₂ та розділені щонайменше двома атомами карбону;

R1 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл;

R2 вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл;

R3 та R6 незалежно вибрані з групи: H, галоген (переважно F), алкіл, галогеналкіл, алкоксипіл, гетероалкіл, циклоалкіл, арил, алкілциклоалкіл, алкіл-гетероциклоалкіл, гетероалкілциклоалкіл, гетероалкіл-гетероциклоалкіл, цикло-

алкіл-алкіл, циклоалкіл-гетероалкіл, гетероциклоалкіл-алкіл, гетероциклоалкіл-гетероалкіл, алкіларил, гетероалкіл-арил, гетероарил, алкілгетероарил, гетероалкіл-гетероарил, арилалкіл, арил-гетероалкіл, гетероарил-алкіл, гетероарил-гетероалкіл, бісарил, арил-гетероарил, гетероарил-арил, бісгетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, що містять 3-7 кільцевих атомів, де радикали алкілу, гетероалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу можуть бути, як варіант, заміщеними одною чи більше групами, незалежно вибраними з груп: гідроксил, алкіл, гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, галоген, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкоксил, алкоксіалкіл, галогеналкоксил, галогеналкоксіалкіл, карбоксил, карбоксіалкіл, алкілкарбоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, алкіл аміногрупа, алкіл(N-алкіл)аміногрупа, алкілу, N-діалкіл)аміногрупа, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, алкіламідогрупа, алкіл(N-алкіл)амідогрупа, алкіл(N,N-діалкіл)амідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, тіол, сульфон, сульфонаміногрупа, алкілсульфонаміногрупа, арилсульфонаміногрупа, сульфонамідогрупа, галогеналкілсульфон, алкілтіогрупа, арилтіогрупа, алкілсульфон, арилсульфон, аміноссульфон, N-алкіламіноссульфон, N,N-діалкіламіноссульфон, алкіламіноссульфон, ариламіноссульфон, ціаногрупа, алкілціаногрупа, гуанідиногрупа, N-ціаногуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, амідиногрупа, N-аміноссульфон-амідиногрупа, нітрогрупа, алкілнітрогрупа, 2-нітро-етен-1,1-діамін;

R4 вибрано з групи: H, алкіл, гідроксіалкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл, галогеналкоксил, аміноалкіл, амідоалкіл, тіоалкіл;

R5 представляє дициклічну або трициклічну групу, що містить дві або три кільцеві структури, кожна з 3-7 кільцевих атомів, що незалежно вибрані з груп: циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, тіогрупа, тіоалкіл, гідроксил, алкілкарбоніл, галогеналкоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкіл, галогеналкіл, алкоксил, алкілсульфон, алкілсульфонамідогрупа, галогеналкілсульфон, алкіламідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, карбоніл, карбоксил, де будь-який алкіл у будь-якому заміснику може бути сам, як варіант, заміщеним замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, алкілсульфонаміногрупа, алкілкарбоксіаміногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, тіол, алкілтіол, алкілсульфоногрупа, алкіламіноссульфоногрупа, алкілкарбоксилат, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, алкоксил, галогеналкоксил, карбоніл, карбоксил;

R5 представляє дициклічну або трициклічну групу, де кожна кільцева структура об'єднана з наступною кільцевою структурою безпосереднім зв'язком, -O-, -S-, -NH-, (C1-6)алкілом, (C1-6)галогеналкілом, (C1-6)гетероалкілом, (C1-6)алкенілом, (C1-6)апкінілом, сульфonom, карбок-

си(C1-6)алкілом, або конденсована з наступною кільцевою структурою;

Як варіант, R2 та R4 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 7 . кільцевих атомів або R3 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 7 кільцевих атомів;

Будь-яка гетероалкілгрупа, визначена вище чи нижче, є заміщеним гетероатомом алкілом, що містить одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO, SO₂, (а гетерогрупою є гетероатом або група атомів);

Будь-які гетероциклоалкіл або гетероарил, визначені вище чи нижче, містять одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO, SO₂;

Будь-які алкіл, алкеніл або алкініл, визначені вище чи нижче, можуть бути лінійними чи розгалуженими;

якщо не встановлено інше, будь-яка вищенаведена алкілгрупа представляє переважно (C1-7)алкіл, а найпреважніше (C1-6)алкіл;

За умови, що:

коли X представляє NR1, R1 представляє H, Y1 представляє O, Y2 представляє O, Z представляє O, m дорівнює 0, A є безпосереднім зв'язком, R3 представляє H, R4 . представляє H та R6 представляє H, тоді R5 не представляє н-метилбензімідазолу, або 5-(бензо[1,3]діоксол-5-іл);

коли X представляє S, щонайменше один з Y1 та Y2 представляє O, m дорівнює 0, A є безпосереднім зв'язком, R3 представляє H або метил, R6 представляє H або метил, тоді R5 не представляє хінасолін-1,4-діоксиду.

Переважні сполуки формули I є тими, де використано будь-що з одного чи більше з наступного:

X представляє NR1;

Щонайменше один з Y1 та Y2 представляє O; а особливо обидва Y1 та Y2 представляють O;

Z представляє O;

m дорівнює 0;

A є безпосереднім зв'язком;

R1 представляє H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл; особливо R1 представляє H або (C1-3)алкіл; найкраще, коли R1 представляє H;

R3 представляє H, алкіл або галогеналкіл; особливо R3 представляє H, (C1-6)алкіл або (C1-6)галогеналкіл;

R4 представляє H, алкіл або галогеналкіл; особливо R4 представляє H, (C1-6)алкіл або (C1-6)галогеналкіл; найкраще, коли R4 представляє H;

R5 представляє дициклічну групу, що містить дві, як варіант, заміщені кільцеві структури, кожна з 5 або 6 кільцевих атомів та незалежно вибрана з груп: циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил; особливо R5 містить два арильні або гетероарильні 5 або 6-членних кільця; краще, коли R5 представляє, як варіант, заміщений дифеніл, як-то пара-дифеніл, або пара-феноксифеніл;

R6 представляє H, алкіл, гідроксіалкіл, аміноалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкіл-циклоалкіл, арилалкіл, алкіларил, гетероалкіл, гетероциклоалкіл-алкіл, алкіл-гетероциклоалкіл, гетероарил-алкіл або гетероалкіл-арил; особливо R6 представляє алкіл, аміноалкіл або гетероарил-алкіл.

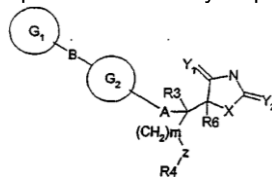
Особливі сполуки представленого винаходу включають сполуки формули I де:

Щонайменше один з Y1 та Y2 представляє O (переважно обидва Y1 та Y2 представляють O), та X представляє NH, та m дорівнює 0; або

Щонайменше один з Y1 та Y2 представляє O, та X представляє NH, та Z представляє O, та A є безпосереднім зв'язком, та R3 та R4 незалежно вибрані з групи: H, алкіл або галогеналкіл; або

Обидва Y1 та Y2 представляють O, та X представляє NH, та m дорівнює 0, та Z представляє O, та R4 представляє H.

Згідно з наступним аспектом винаходу нами запропоновані сполуки формули Ib



де

X вибрано з групи: NR1, O, S;

Y1 та Y2 незалежно вибрані з групи: O, S;

Z вибрано з групи: NR2, O, S;

m дорівнює 0 або 1;

A вибрано з групи: безпосередній зв'язок, (C1-6)алкіл, (C1-6)галогеналкіл, або (C1-6) гетероалкіл, який містить гетероатом, що вибрано з групи: O, S;

B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, -O-, -S-, -NH-, амід, карбамат, карбоніл, (C1-6)алкіл, (C1-6)галогеналкіл, (C2-6)алкеніл, (C2-6)алкініл, або (C1-6)гетероалкіл, який містить гетероатом, що вибрано з групи: O, S;

R1 вибрано з групи: H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл;

R2 вибрано з групи: H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл;

R3 вибрано з групи: H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл;

R4 вибрано з групи: H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл;

R6 вибрано з групи: H, алкіл, гетероалкіл, (C3-7)циклоалкіл, (C3-7)гетероциклоалкіл, (C3-7)арил, (C3-7)гетероарил, алкіл-(C3-7)циклоалкіл, алкіл-(C3-7)гетероциклоалкіл, алкіл-(C3-7)арил, алкіл-(C3-7)гетероарил, гетероалкіл-(C3-7)циклоалкіл, гетероалкіл-(C3-7)гетероциклоалкіл, гетероалкіл-(C3-7)арил, гетероалкіл-(C3-7)гетероарил, (C3-7)циклоалкіл-алкіл, (C3-7)гетероциклоалкіл-алкіл, (C3-7)арил-алкіл, (C3-7)гетероарил-алкіл, (C3-7)циклоалкіл-гетероалкіл, (C3-7)гетероциклоалкіл-гетероалкіл, (C3-7)арил-гетероалкіл, (C3-7)гетероарил-гетероалкіл;

y R6 радикали алкілу, гетероалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу можуть бути, як варіант, заміщеними одною чи більше групами, незалежно вибраними з груп: гідроксил, алкіл, галоген, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкоксил, алкоксіалкіл, галогеналкоксил, галогеналкоксіалкіл, карбоксил, карбоксіалкіл, алкілкарбоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, алкіламіногрупа, алкіл(N-алкіл)аміногрупа, алкіл(N,N-діалкіл)аміногрупа, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, алкіламідогрупа, алкіл(N-алкіл)амідогрупа, алкіл(N,N-діалкіл)амідогрупа,

алкілкарбамат, алкілкарбамід, тіол, сульфон, сульфонаміногрупа, алкілсульфонаміногрупа, арилсульфонаміногрупа, сульфонамідогрупа, галогеналкілсульфон, алкілтіогрупа, арилтіогрупа, алкілсульфон, арилсульфон, аміносальфон, N-алкіламіносальфон, N,N-діалкіламіносальфон, алкіламіносальфон, ариламіносальфон, ціаногрупа, алкілціаногрупа, гуанідиногрупа, N-ціаногуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, амідиногрупа, N-аміносальфон-амідиногрупа, нітрогрупа, алкілнітрогрупа, 2-нітро-етен-1,1-діамін;

G1 представляє моноциклічну групу, а G2 вибрано з моноциклічної та дициклічної груп, або G1 представляє дициклічну групу, а G2 представляє моноциклічну групу, де моноциклічна група містить одну кільцеву структуру, а дициклічна група містить дві кільцеві структури, конденсовані разом або об'єднані разом за допомогою В, що визначено вище, кожна кільцева структура має до 7 кільцевих атомів та незалежно вибрана з груп: циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, тіологрупа, тіоалкіл, гідроксил, алкілкарбоніл, галогеналкоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкіл, галогеналкілапоксил, алкілсульфон, алкілсульфонамідогрупа, галогеналкілсульфон, алкіламідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, де будь-який алкіл у будь-якому заміснику може бути сам, як варіант, заміщеним замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, алкілсульфонаміногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, тіол, алкілтіол, алкілсульфоногрупа, алкіламіносальфоногрупа, алкілкарбоксилат, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, алкоксил, галогеналкоксил;

Як варіант, R3 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 7 кільцевих атомів.

Переважають сполуки формули Ib є тими, де використано будь-що з одного чи більше з наступного:

X представляє NR1;

Щонайменше один з Y1 та Y2 представляє O; а особливо обидва Y1 та Y2 представляють O;

Z представляє O;

m дорівнює 0;

A є безпосереднім зв'язком, (C1-6)алкілом або (C1-6)гетероалкілом, який містить гетероатом, вибраний з групи: O, S;

B є безпосереднім зв'язком, ацетиленом, CON (амід), (C1-C4)алкілоксилом, -O-, -S- або -NH-;

R1 представляє H або метил;

R3 представляє H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл;

R4 представляє H, (C1-3)алкіл або (C1-3)галогеналкіл.

Особливо кращі сполуки формули Ib представляють ті, де: X представляє NR1 та R1 представляє H; та Y1 та Y2, кожний, представляють O; та Z представляє O; та m дорівнює 0; та

A є безпосереднім зв'язком; а

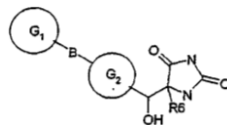
B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, аце-

тилен, -O-, -NH-, -S-, або CH₂O;

R3 представляє H; а

R4 представляє H.

Нами також запропоновані сполуки формули Ic



де

B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, ацетилен, -O-, -NH-, -S-, або CH₂O;

кожний з G1, G2 та R6 визначено для формули Ib.

Переважають сполуки формули Ic є тими, де використано будь-що з одного чи більше з наступного:

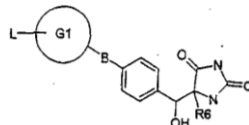
B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, -O-, -S-, або CH₂O; а найпереважаніше B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, -O-, CH₂O;

G1 представляє моноциклічну групу, що містить арильне кільце; а найпереважаніше G2 представляє феніл;

G1 представляє моноциклічну або дициклічну групу, що містить щонайменше одне арильне кільце; а найпереважаніше G1 представляє моноциклічну або дициклічну групу, що містить щонайменше одне 5 або 6-членне арильне кільце;

R6 вибрано з групи: H, (C1-6)алкіл, (C1-6)гетероалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл-(C1-6)алкіл, гетероарил або гетероарил-(C1-6)алкіл; переважними гетероарилами є піридин, діазини (як-то піримідин) або азоли (як-то імідазол); переважними гетероциклоалкілами є морфолін, піперидин або піперазин; переважними гетероалкілами є аміно-(C1-C6)алкіл; переважними замісниками на гетероарилах є галоген; переважними замісниками на амінах у гетероалкілах та гетероциклоалкілах є алкіл, алкілсульфон, алкіламінокарбоніл або алкілоксикарбоніл.

Нами також запропоновані сполуки формули Id



де

B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, O або CH₂O;

G1 представляє моноциклічну або дициклічну групу, що містить щонайменше одне 5 або 6-членне арильне кільце;

R6 представляє H, алкіл, гідроксалькіл, аміноалкіл, алкіловий естер алкіл-карбамової кислоти, алкіл-алкіл-сечовину, алкілсульфоніл-алкіл, N-алкіл-алкілсульфонамід, гетероарил-алкіл;

L вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галогеналкоксил, аміногрупа, алкіламіногрупа, амідогрупа, алкіламідогрупа, алкілкарбамат, алкілкарбамід, алкілсульфоногрупа, алкілсульфонамідогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, галоген; або

L представляє групу:

T-U-V-

де V приєднано до G1, а V вибрано з групи:

CH₂, O, NCO, NCOO, NCON або NSO₂;

U представляє (C1-5)алкіл;

T вибрано з групи: гідроксил, алкоксил, ціаногрупа, аміногрупа, алкіламіногрупа, алкілсульфоногрупа, алкілсульфонамід, алкілкарбамат, алкілакарбамід, алкіламід, імідазоліл, триазоліл або піролідон.

Переважні сполуки формули Id є тими, де використано будь-що з одного чи більше з наступного:

G1 вибрано з групи: феніл, піридил, нафтил або хінолін;

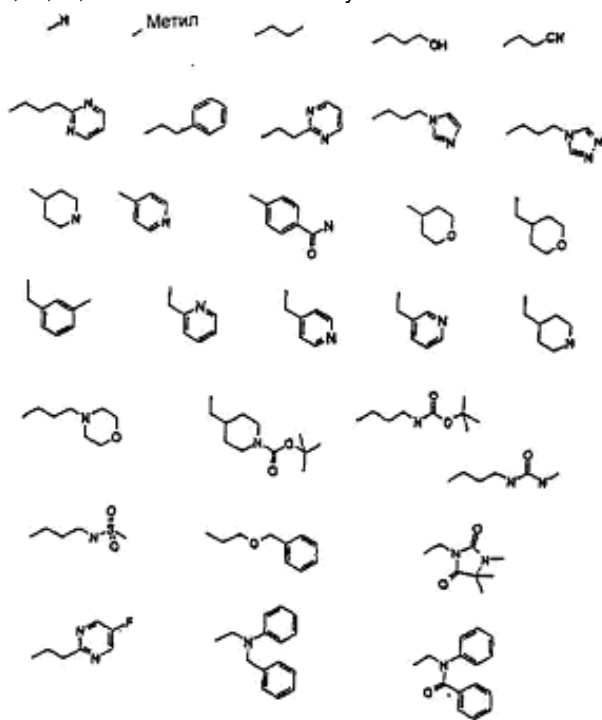
R6 вибрано з групи: H, (C1-6)алкіл, гідрокси-(C1-6)алкіл, аміно-(C1-6)алкіл, або гетероарил-(C1-6)алкіл; найкраще, коли R6 представляє H, метил, піридинілметил, N-заміщений аміно-(C1-4)алкіл (переважними N-замісниками є алкіл, алкілсульфоніл або алкіловий естер карбамової кислоти);

L вибрано з групи: H, (C1-5)алкіл, (C1-5)галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галогеналкоксил, аміногрупа, (C1-5)алкіламіногрупа, амідогрупа, (C1-5)алкіламідогрупа, (C1-5)алкілкарбамат, (C1-5)алкіл карбамід, (C1-5)алкілсульфоногрупа, (C1-5)алкілсульфонамідогрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, галоген; або

L представляє групу T-U-V- де V визначено для формули Ic, U представляє нерозгалужений (C1-5)алкіл, а T вибрано з групи: гідроксил, алкоксил, ціаногрупа, аміногрупа, (C1-3)алкіламіногрупа, (C1-3)алкілсульфоногрупа, (C1-3)алкілсульфонамід, (C1-3)алкілкарбамат, (C1-3)алкілакарбамід, (C1-3)алкіламід, імідазоліл, триазоліл або піролідон;

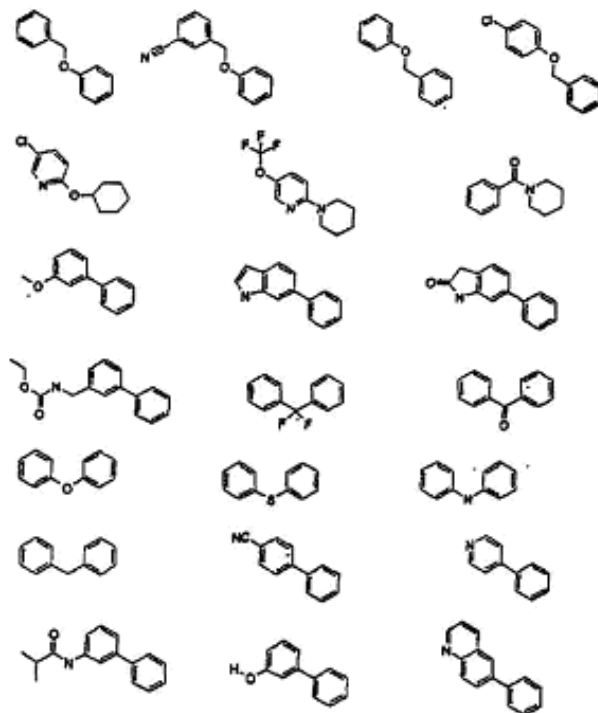
L представляє мета чи пара замісник, коли G1 представляє 6-членне кільце.

Придатні значення для R6 у сполуках формул I, Ib, Ic, або Id включають наступні:



Придатні значення для R5 у сполуках форму-

ли I або для G1-B-G2 у сполуках формули Ib, Ic або Id включають наступні:



Треба розуміти, що певні замісники та ряд замісників у сполуках представленого винаходу вибирають так, щоб попередити стерично небажані комбінації.

Кожна представлена сполука представляє особливий та незалежний аспект винаходу.

Коли у сполуках винаходу наявні оптично активні центри, ми виявили усі індивідуальні оптично активні форми та їх комбінації як певні індивідуальні втілення винаходу, а також їх відповідні рацемати. Рацемати можна розділити на індивідуальні оптично активні форми використанням відомих способів (Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: автор J March, CT104-107), включаючи, наприклад, утворення діастереомерних похідних, що мають звичайні оптично активні допоміжники, а потім розділенням і далі відщепленням допоміжних елементів.

Треба розуміти, що сполуки згідно з представленим винаходом можуть містити один чи більше асиметрично заміщених атомів карбону. Наявність одного чи більше цих асиметричних центрів (хіральні центри) у сполуці винаходу може давати стереоізомери, та у кожному випадку, як зрозуміло, поширюється на всі такі стереоізомери, включаючи енантіомери та діастереомери, та суміші, включаючи їх рацемічні суміші.

Коли у сполуках винаходу наявні таутомери, ми виявили усі індивідуальні таутомерні форми та їх комбінації як певні індивідуальні втілення винаходу.

Як визначено вище, сполуки представленого винаходу є інгібіторами металопротеїнази, особливо вони є інгібіторами MMP12. Кожне з вищеведених визначень для сполуки представленого винаходу представляє незалежне та особливе втілення винаходу.

Деякі сполуки представленого винаходу мають особливе використання як інгібітори MMP13 та/або MMP9 та/або MMP8 та/або MMP3. Деякі сполуки представленого винаходу мають особливе використання як інгібітори агреканаз, тобто інгібітори деградації агрекану.

Сполуки представленого винаходу виявляють сприятливий профіль селективності. Не вдаючись до теоретичних міркувань, сполуки представленого винаходу, можна вважати, виявляють селективне інгібування для будь-якого одного з вищенаведених визначень стосовно будь-якої інгібіторної активності відносно MMP1, як необмежувальний приклад, вони можуть виявляти 100-1000 разів більшу селективність, ніж будь-яка інгібіторна активність відносно MMP1.

Сполуки представленого винаходу можна пропонувати як фармацевтично прийнятні солі. Вони включають кислотно-здативні солі, як-то гідрохлорид, гідробромід, цитрат та малеат та солі, утворені з фосфатною та сульфатною кислотами. Згідно з наступним аспектом придатними солями є солі основ, як-то сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцію або магнію, або сіль органічного аміну, наприклад, триетиламіну.

Їх можна також пропонувати як *in vivo* здатні до гідролізу естери. Ними є фармацевтично прийнятні естери, що гідролізуються у тілі людини, утворюючи вихідну сполуку. Такі естери можна ідентифікувати введенням, наприклад внутрішньовенно тестованій тварині, досліджуваної сполуки, а далі обстеженням рідин з організму тест-тварини. Придатні *in vivo* здатні до гідролізу естери для карбоксилу включають метоксиметил та для гідроксилу включають форміл та ацетил, особливо ацетил.

Для застосування сполуки інгібітору металопротеїнази винаходу (включаючи сполуку формул I, Ib, Ic, Id) або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, включаючи людину, її звичайно формують згідно зі стандартною фармацевтичною практикою як фармацевтичну композицію.

Тому згідно з наступним аспектом нами запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку винаходу (як-то сполуку формул I, Ib, Ic, Id) або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер та фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити стандартним чином при хворобі або стані, що треба лікувати, наприклад пероральним, локальним, парентеральним, букальним, назальним, вагінальним або ректальним введенням або інгаляцією. Для цього сполуки цього винаходу можна формувати відомими у рівні техніки засобами, наприклад, у таблетки, капсули, водні або масляні розчини, суспензії, емульсії, креми, мазі, гелі, назальні спреї, супозиторії, високодисперсні порошки або аерозолі для інгаляції, а для парентерального застосування (включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове або вливанням) стерильні водні або масляні розчини або суспензії або стерильні емульсії.

На додаток до сполук представленого винаходу фармацевтична композиція цього винаходу може також містити, або бути співвживаною (одночасно або послідовно) з одним чи більше потрібними фармакологічними засобами при лікуванні одної чи більше хвороб або станів, згаданих вище.

Фармацевтичні композиції цього винаходу звичайно вживатимуться людиною так, щоб, наприклад, отримати добову дозу 0,5-75 мг/кг маси тіла (та переважно 0,5-30 мг/кг маси тіла). Цю добову дозу можна давати поділеними дозами, якщо необхідно, точна кількість отриманої сполуки та шлях введення залежить від маси, віку та статі пацієнта, якого лікують, та від певної хвороби або стану згідно з відомими у рівні техніки принципами.

Звичайно одиничні дозовані форми-містять приблизно 1 мг-500 мг сполуки цього винаходу.

Тому згідно з наступним аспектом, нами запропоновано сполуку формули I (особливо сполуку формул I, Ib, Ic, Id) або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварин або для застосування як терапевтичного засобу. Ми розкрили застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназних ферментів. Особливо ми розкрили застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12 та/або MMP13 та/або MMP9 та/або MMP3 та/або агреканазою; особливо застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12 або MMP9; найкраще, застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12.

Згідно з подальшим аспектом нами запропоновано спосіб лікування опосередкованих металопротеїназою хвороби або стану, що включає введення теплокровній тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формул I, Ib, Ic або Id або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру.

Ми також розкрили застосування сполуки формул I, Ib, Ic, Id або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* попереднику у виробництві медикаменту для застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназних ферментів.

Опосередковані металопротеїназою хвороби або стани включають астму, риніт, хронічні обструктивні хвороби легенів (COPD), артрит (як-то ревматоїдний артрит та остеоартрит), атеросклероз та рестеноз, рак, інвазію та метастаз, хвороби, при яких залучено деструкцію тканин, послаблення заміни суглобу стегна, хворобу зубів, фіброзну хворобу, інфаркт та хворобу серця, фіброз печінки та нирок, ендометріоз, хвороби, пов'язані з ослабленням екстрацелюлярної матриці, серцеву недостатність, аневізми аорти, хвороби центральної нервової системи, як-то хвороба Альцгеймера та розсіяний склероз (MS), гематологічні розлади.

Отримання сполук винаходу

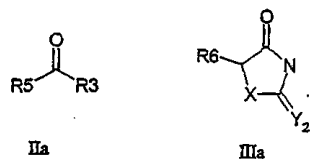
Згідно з наступним аспектом представленого винаходу представлений винахід стосується способів отримання сполуки формул I, Ib, Ic, Id або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як описано у (b)-(h) нижче

(X, Y1, Y2, Z, m, A та R1-R6 визначені раніше для сполук формули I).

Сполуку винаходу можна перетворити у сіль, особливо фармацевтично прийнятну сіль, або накласти відомими способами; сіль, особливо фармацевтично прийнятну сіль, сполуки винаходу можна перетворити у відмінну сіль, особливо фармацевтично прийнятну сіль, відомими способами.

Сполуки представленого винаходу, в яких Z=O, а R4=H, можна отримати реакцією сполуки формули IIa зі сполукою формули IIIa або придатно захищеною формою сполуки формули IIIa (як показано у схемі 1), та, як варіант, після цього утворенням фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру;

Схема 1



Альдегіди або кетони формули IIa та сполуки формули IIIa у придатному розчиннику обробляють основою, переважно у межах температури від зовнішньої до температури кипіння (д зворотним холодильником. Переважні комбінації основ-розчинник включають аліфатичні аміни, як-то триметиламін, піролідин або піперидин у розчинниках, як-то метанол, етанол, тетрагідрофуран, ацетонітрил або диметилформамід, з додаванням води при необхідності розчинення реагентів [Phillips, AP та Murphy, JG, 1951, J. Org. Chem. 16]: або гексаметилдисилазанлітію у тетрагідрофуран [Mio, S et al., 1991, Tetrahedron 47:2121-2132]; або октагідрат гідроксиду барію у суміші ізопропанол-вода [Ajinomoto KK, 1993, Патент Японії №05097814].

Переважно, при отриманні сполуки представленого винаходу цим способом, R3, R5 або R6 не містять додаткових функціональних груп, як-то альдегідних, кетонних, галогенованих радикалів або будь-яких інших радикалів, що добре відомі фахівцям, як мають потенціал впливу на реакцію утворення зв'язку, конкурування з нею або її інгібування.

Треба розуміти, що багато потрібних вихідних матеріалів є комерційно або інакше доступними або їх можна синтезувати відомими способами чи знайти у науковій літературі.

Для отримання сполуки представленого винаходу загальної формули IIIa (R6 описано вище), сполуки формули IIIa, в яких R6 представляє H, можуть реагувати з прийнятним альдегідом або кетоном з наступною дегідратацією та наступним відновленням утвореного подвійного зв'язку способами, що добре відомі фахівцям.

Сполуки представленого винаходу, в яких Z=O, R4=H, а X=N або NR1, особливо їх певні стереоізомери, можна також отримати, як описано для двох з чотирьох можливих стереоізомерів у схемах 2 та 3 нижче.

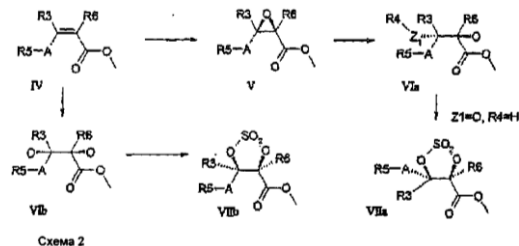
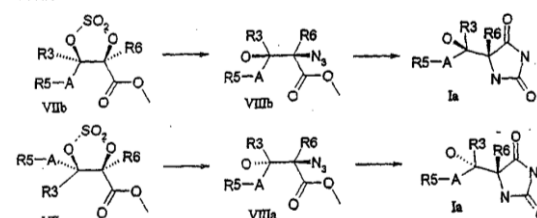


Схема 2

Схема 3



Починаючи з пропеноатних похідних формули IV, через діолі VIa або VIb асиметричним епоксидуванням з наступним регіоселективним розкриттям водою, або асиметричним дигідроксилюванням. Залежно від хірального допоміжнику при епоксидуванні або дигідроксилюванні, можна отримати показані стереоізомери або їх енантіомери діолів формул VIa або VIb. [Наприклад, Ogi no, Y. et al, 1991, Tetrahedron Lett. 32 (41):5761-5764; Jacobsen, E. N. et al, 1994, Tetrahedron, 50(15):4323-4334; Song, C. E. et al, 1997, Tetrahedron Asymmetry, 8 (6):841-844]. Обробка органічною основою та тіонілхлоридом та наступне каталізоване окиснення тетраоксидом рутенію дає циклічні сульфати VIIa та VIIb.

Циклічні сульфати формули VIIa та VIIb перетворюються у гідроксіазиди (Схема 3) формули VIIIa та VIIIb обробкою азидом натрію у диметилформаміді з наступним обережним гідролізом напівсульфатних інтермедіатів перед обробкою водою. [Gao, Sharpless, 1988, J. Am. Chem. Soc., 110:7538; Kim, Sharpless, 1989, Tetrahedron Lett., 30:655]. Гідроксіазиди формули VIIIa та VIIIb гідролізують та відновлюють до п-гідрокси- α -амінокислоти (не показано у схемі 3), переважно гідролізом UOH у ТГФ з наступним відновленням гідросульфідом, магнієм у метанолі або органічними фосфінами способом Стаудингера. β -гідрокси- α -амінокислоти у свою чергу дають сполуки формули Ia при обробці ціанатом та кислотою у водному середовищі.

Сполуки представленого винаходу, в яких Z=O, а R4 не представляє H, особливо їх певні стереоізомери, можна також отримати, як описано для двох з чотирьох можливих стереоізомерів у схемах 2 та 3. Сполуки можна отримати реакцією епоксидів формули V у схемі 2 зі спиртом формули R4-OH, отримавши спирти VIa. Наступне перетворення в азиди фосфоазидатом [Thompson, A. S. et al, 1993, J. Org. Chem. 58(22):5556-5558] дає етерні аналоги азидоестерів VIIIa у схемі 3, які можна довести до кінцевих продуктів, як описано у способі (c). Радикал R4 у спиртах R4-OH та радикали R3, R5 та R6 у можна придатно захищати. Захисні групи можна видаляти на останньому етапі після перетворення у гідантоїни формули Ia.

Сполуки представленого винаходу, в яких Z представляє S або NR2, а Y1 та/або Y2 представ-

ляє О, особливо їх певні стереоізомери, можна також отримати, як описано для двох з чотирьох можливих стереоізомерів у схемах 2 та 3. Сполуки можна синтезувати розкриттям епоксидів формули V (Схема 2) тіолами R4-SH або амінами R4-NH₂ та після цього піддавати аналогічним перетворенням, як описано для спиртів VIIIa та VIIIb у схемі 3. Коли використовують аміни R4-NH₂, може бути необхідним N-захист проміжних аміноспиртів, особливо коли радикал R4 представляє н-алкілгрупу.

Сполуки представленого винаходу, в яких Х представляє S та Y1 та/або Y2 представляє О, особливо їх певні стереоізомери, можна також отримати, як описано для двох з чотирьох можливих стереоізомерів у схемах 2 та 3. Сполуки можна отримати реакцією циклічних сульфатів формули VIIa або VIIb; або α-гідроксистерів формули VIa через їх сульфонатні естери, з тіосечовиною та кислотою [1997, Патент Японії №09025273].

Пропеноатні похідні формули IV легко досяжні, наприклад, з альдегідів та фосфонієвих або фосфонатних похідних оцтової кислоти реакціями Віттига або Хорнера-Еммонса [наприклад, van Heerden, P.S.etal, 1997, J. Chem. Soc, Perion Trans. I(8):141-I 146].

(g) Сполуки представленого винаходу, в яких Х=NR1, а R1=H, можна отримати реакцією прийнятного заміщеного альдегіду або кетону формули IId з карбонатом амонію та ціанідом калію у водних спиртах при 50-100°C у герметичній посудині протягом 4-24 годин.



Отримання деяких альдегідів або кетонів формули IId описано у:

[Marte, A.-M. et al, Tetrahedron Lett., 1990,31 (18):2599-2602;

Kren, V. et al, 1993, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 4:341-343;

Schmittel.M. et al, 1990, Angew. Chem., 102(10): 174-1176;

Chakraborty, R. et al, 1992, Synth. Commun., 22(11):1523;

Harder, T. et al, 1994, Tetrahedron Lett, 35(40):7365-736S;

Ruder, S. M, 1992, Tetrahedron. Lett., 33(9):2621 - 2624;

Maeda, H. et al, 1997, Chem. Pharm. Bull., 45(11): 1729-1733;

Montana, J. G. et al, 1994, J. Chem. Soc, Chem. Commun., 19:2289-2290;

Davis, B. R. et al, 1992, Aust. J. Chem. 45(5):865-875.]

Деякі з альдегідів або кетонів доступні через альдольні реакції {m=l, Z=O}: Mahrwald, R, et al, 1998, J. Am. Chem. Soc, 120(2):413-414: Auerbach, R. A., et al, 1988, Org. Synth., VI:692; Mukaiyama, T.; 1977, Angew. Chem., (Int. Ed.) 16; Shimizu, N. et al, 1983, Bull. Chem. Soc. Jpn., 56(12):853; Maruoka, K. et al, 1986, J. Am. Chem. Soc, 108(13) 3827.

Відоме отримання сполук формули IId наведено у таблиці 1Нижче:

Назва (форміл 1 st , навіть "не за IUPAC")	№ за CAS
2-форміл-5-піридин-3-ілфуран	38588-49-7
2-форміл-5-піридин-2-ілфуран	55484-36-1
5-форміл-2-фенілоксазол	92629-13-5
2-форміл-5-фенілфуран	13803-39-9
2-форміл-3-метил-5-фенілфуран	160417-25-4
2-форміл-3-етоксикарбонілфуран	50800-39
2-форміл-5-феніл-3,4-оксадіазол	22816-01-9
2-форміл-5-фенілоксазол	96829-89-9
2-форміл-4-хлор-5-фенілоксазол	119344-57-9
2-форміл-4-хлор-2-піридин-3-ілтіазол	131969-58-9
2-форміл-5-піридин-3-ілтіофен	133531-43-8
2-форміл-5-піридин-2-ілтіофен	132706-12-8
2-форміл-5-піридин-4-ілтіофен	21346-36-1
5-форміл-2-фенілтіазол	1011-40-1
5-форміл-4-хлор-2-фенілтіазол	108263-77-0
5-форміл-4-метил-2-фенілтіазол	55327-23-6
2-форміл-5-фенілтіофен	19163-21-4
2-форміл-3-метил-5-фенілтіофен	1604417-30-1
4-форміл-2-піридин-2-ілімідазол	279251-08-0
2-форміл-1-метил-5-піридин-3-ілпірол	3614-77-5
4-форміл-2-піридин-3-ілімідазол	279251-09-1
4-форміл-2-піридин-4-іл-1,3,4-триазол	42786-73-2
4-форміл-2-піридин-4-ілімідазол	279251-10-4
4-форміл-5-метокси-5-фенілтіазол	73725-36-7
4-форміл-5-етоксикарбоніл-5-фенілтіазол	88469-73-2
4-форміл-5-етоксикарбоніл-5-фенілоксазол	189271-85-0
2-форміл-3-метил-5-феніл-1,3,4-триазол	89060-36-6
4-форміл-1-метил-2-фенілімідазол	94938-02-0
5-форміл-1-метил-2-фенілімідазол	94938-03-1
4-форміл-1-бутил-2-фенілімідазол	198066-02-3
4-форміл-1-пропіл-2-фенілімідазол	75378-63-1
5-форміл-1-бутил-2-фенілімідазол	198065-92-8
2-форміл-1-метил-4-фенілімідазол	123511-51-3
4-форміл-2-феніл-5-метилоксазол	70170-23-9
2-форміл-5-феніл-1,3,4-триазол	26,899-64-9
4-форміл-2-феніл-5-хлорімідазол	60367-52-4
4-форміл-2-фенілімідазол	68282-47-3
4-форміл-2-феніл-5-метилімідазол	68282-50-8
2-форміл-1-метил-5-феніл-1,3,4-триазол	219600-03-0
2-форміл-4-фенілімідазол	56248-10-3
2-форміл-1-метил-4-фенілімідазол	118469-06-0
2-форміл-5-фенілпіразол	52179-74-5
2-форміл-3-метил-5-фенілпіразол	160417-28-7
2-форміл-3-етоксикарбоніл-5-фенілпіразол	63202-77-7
2-форміл-5-морфолін-1-ілфуран	3680-96-4
2-форміл-5-піперидин-1-ілфуран	22868-60-6
2-форміл-5-циклогексилфуран	14174-51-7
2-форміл-3-метил-5-циклогексилфуран	160417-27-6

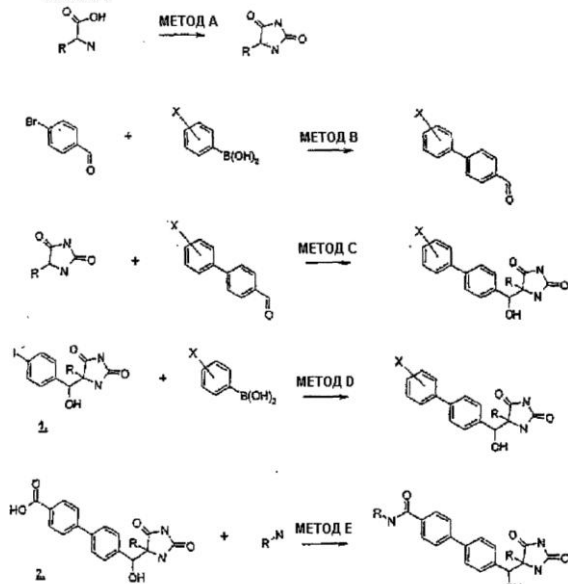
Сполуки представленого винаходу можна також синтезувати згідно зі схемою 4 нижче. Придатні цільові сполуки включають серію заміщених 5-(дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-імідазолідин-2,4-діонів та серію заміщених 5-[4-фенокси-феніл]-гідрокси-метил-імідазолідин-2,4-діонів, описаних у прикладі 8.

Ключовою реакцією є альдольна конденсація у (Спосіб С), що дає цільові сполуки. Синтетичними інтермедіатами у цій реакції є 5-гідантоїни, отримані з амінокислот (Спосіб А), а альдегіди отримують сполученням Сузукі (Спосіб В) звичайним способом. Спосіб С також дає сполуки 1 та 2, які можна використовувати для наступного перетворення, сполученням Сузукі у (Спосіб D) та амідним

сполученням (Спосіб Е).

Альдольна конденсація дає діастереомерну суміш. Рацемати виділяють хроматографією або у деяких випадках кристалізацією. Енантіомери можна розділити хіральною хроматографією.

Схема 4



Сполуки представленого винаходу можна оцінювати, наприклад, у таких аналізах:

Аналізи виділених Ферментів

Родина матричних металопротеїназ, включаючи наприклад MMP12, MMP13.

Рекомбінантний каталітичний домен MMP12 людини можна експресувати та очищати, як описано Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Очищений фермент можна використовувати для контролю активності інгібіторів таким чином: MMP12 (50 нг/мл кінцева концентрація) інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі у буфері для аналізу (0, 1M Трис-НСІ, рН7,3, що містить 0,1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0,040mM ZnCl₂ та 0,05% (за масою/об'ємом) Brij 35) з використанням синтетичного субстрату Mac-Pro-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ при наявності чи відсутності інгібіторів. Активність визначають вимірюванням флуоресценції при лекс 328 нм та лем 393нм. Процент інгібування розраховують таким чином: % Інгібування дорівнює [Флуоресценція з інгібітором - Флуоресценція фонова] поділені на [Флуоресценція без інгібітору - Флуоресценція фонова].

Рекомбінантний proMMP13 людини можна експресувати та очищати, як описано Knauper et al. [V. Knauper et al, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]. Очищений фермент можна використовувати для контролю активності інгібіторів таким чином: очищений proMMP13 активують з використанням 1mM амінофенілртутної кислоти (ARMA), 20 годин при 21°C; активований MMP13 (11,25нг на аналіз) інкубують протягом 4-5 годин при 35°C у буфері для аналізу (0,7M Трис-НСІ, рН7,5, що містить 0,1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0,02mM ZnCl₂ та 0,05% (за масою/об'ємом) Brij 35) з використанням синтетичного субстрату 7-метоксикумарин-4-іл)ацетил. Pro.Leu.Cly.Leu. N-3-

(2,4-динітрофеніл)-1-2,3-діамінопропіоніл.

Ala.Arg.NH₂ при наявності чи відсутності інгібіторів. Активність визначають вимірюванням флуоресценції при лекс 328нм та лем 393нм. Процент інгібування розраховують таким чином: % Інгібування дорівнює [Флуоресценція з інгібітором - Флуоресценція фонова] поділені на [Флуоресценція без інгібітору - Флуоресценція фонова].

Подібний протокол можна застосовувати для інших експресованих та очищених proMMP з використанням субстратів та буферів, оптимальних для певних MMP, наприклад, [як описано C. Graham Knight et al, (1992) FEES Lett. 296(3):263-266].

Адамалізинова родина, включаючи наприклад TNF-конвертазу

Здатність сполук інгібувати фермент proTNFα-конвертази можна визначити з використанням аналізу частково очищеного, виділеного ферменту, фермент отримано з мембран THP-1, [як описано K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220]. Активність очищеного ферменту та його інгібування визначають інкубуванням частково очищеного ферменту при наявності чи відсутності тест-сполук з використанням субстрату 4',5'-диметоксифлуорецеїніл

Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys. (4-(3-сукцинімід-1-іл)-флуорецеїн)-NH₂ у буфері для аналізу (50mM Трис-НСІ, рН7,4, що містить 0,1% (за масою/об'ємом) Triton X-100 та 2mM CaCl₂), при 26°C протягом 18 годин. Ступінь інгібування визначають як для MMP13 за винятком того, що використовували лекс 490нм та лем 530нм. Субстрат синтезували таким чином. Пептидну частину субстрату сажали на Fmoc-N-H-Rink-MBHA-полістирольну смолу вручну або на автоматичному синтезаторі пептидів стандартними способами, в яких залучено використання Fmoc-амінокислоти та гексафлуорфосфату О-бензотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметилуранію (HBTU) як засобу сполучення з щонайменше 4- або 5-кратним надлишком Fmoc-амінокислоти та HBTU. Ser та Pro були подвійно сполучені. Застосовували наступну стратегію захисту бічного ланцюга: Ser¹ (But), Gln⁵ (Trityl), Arg^{8,12} (Pmc або Pbf), Ser^{9,10,11} (Trityl), Cys¹³ (Trityl). Після приєднання N-термінальну Fmoc-захисну групу видаляли обробкою Fmoc-пептидильної смоли у ДМФ. Отриману так аміно-пептидильну смолу активували обробкою протягом 1,5-2 годин при 70°C з 1,5-2 еквівалентами 4',5'-диметоксифлуорецеїн-4(5)-карбонової кислоти [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161], яка попередньо активована діізопропілкарбодіімідом та 1-гідроксибензотриазолом у ДМФ]. Диметоксифлуорецеїніл-пептид далі одночасно позбавляли захисту та відщеплювали від смоли обробкою трифлуороцтовою кислотою, що містить по 5% кожного з води та триетилсилану. Диметоксифлуорецеїніл-пептид виділяли випарюванням, розтиранням з діетиловим етером та фільтруванням. Виділений пептид реагував з 4-(N-малеїнімідо)-флуорецеїном у ДМФ, що містить діізопропілетиламін, продукт очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ та під кінець виділяли сублімацією з водної оцтової кислоти. Продукт характеризували за допомогою MS MALDI-TOF та амінокислотного аналізу.

Природні субстрати

Активність сполук представленого винаходу як інгібіторів деградації агрекану можна аналізувати з використанням способів, основаних, [наприклад, на відкритті E. C Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) J. Biol. Chem., 274 C10, 6594-6601] та описаних там антитілах. Потужність сполук як інгібіторів проти колагенази можна визначити, [як описано T. Cawston та A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345].

Інгібування активності металопротеїнази в активності на базі клітин/тканин

Тест як засіб інгібування мембранних шедаз, як-то TNF-конвертази

Здатність сполук цього винаходу інгібувати клітинне перетворення продукування TNF α можна визначити у клітинах THP-1 з використанням ELISA для детектування вивільненого TNF, [як описано по суті K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220]. Подібним чином перетворення або втрату інших мембранних молекул, [як-то описаних у N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 32J.:265-279] можна тестувати, застосовуючи прийнятні лінії клітин та з придатні антитіла для визначення відкинутого білку.

Тест як засіб інгібування інвазії на базі клітин

Здатність сполуки цього винаходу інгібувати міграцію клітин у аналізі інвазії можна визначити, [як описано A. Albinie de al., (1987) Cancer Research 47:3239-3245].

Тест як засіб інгібування шедазної активності TNF суцільної крові

Здатність сполук цього винаходу інгібувати продукування TNF α визначають у аналізі суцільної крові людини, де для стимуляції вивільнення TNF α використовують LPS. Гепаризовану (10одиниць/мл) кров людини, отриману від волонтерів, розбавляють 1:5 середовищем (RPMI1640 + гідрокарбонат, пеніцилін, стрептоміцин та глутамін) та інкубують (160мкл) з 20мкл тест-сполуки (при потроєнні), у ДМСО або прийнятному носії, протягом 30 хвилин при 37°C у зволоженому (5%CO₂/95% повітря) інкубаторі, перед додаванням 20мкл LPS (E. coli. 0111:B4; кінцева концентрація 10мкг/мл). Кожний аналіз включає контролю розбавленої крові, інкубованої із одним середовищем (6 комірок/планшет) або з відомим інгібітором TNF α як стандартом. Планшети далі інкубують протягом 6 годин при 37°C (зволожений інкубатор), центрифугують (2000об/хвил протягом 10 хвилин; 4°C), плазму збирають (50-100мкл) та зберігають у 96-коміркових планшетах при -70°C до наступного аналізу концентрації TNF α за допомогою ELISA.

Тест як засіб інгібування in vitro деградації хряща

Здатність сполук цього винаходу інгібувати деградацію агреканового або колагенового компонентів хряща можна визначити, [як описано по суті K. M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323:483-488].

Фармакодинамічний тест

Для оцінки здатності до виведення та біозасвоєваності сполук цього винаходу ex vivo застосовують фармакодинамічний тест, який використовує вищенаведені аналізи з синтетичним субстратом або альтернативно BEPX або мас-спектрометричний аналіз. Це є загальним тестом, який можна використовувати для оцінки швидкості

виведення сполук через ряд видів. Тварин (наприклад, щурів, мавп) дозують внутрішньовенно або перорально розчинною композицією сполуки (як-то 20% за масою/об'ємом ДМСО, 60% за масою/об'ємом PEG400) та у наступний момент часу (наприклад, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 хвилин) зразки крові переносять з прийнятною посудини у 10U гепарину. Фракції плазми отримують, центрифугують та білки плазми осаджують ацетонітрилом (80% за масою/об'ємом кінцева концентрація). Після 30 хвилин при -20°C представленого винаходу плазм білки осаджують центрифугуванням та надосадкову фракцію випарюють досуха з використанням апарату Savant speed vac. Осад відтворюють у буфері для аналізу досліджуваної сполуки, а далі аналізують на вміст сполуки аналізом з синтетичним субстратом. Коротше, для оцінюваних сполук будують криву концентрація сполуки - реакція. Серійні розбавлення екстрактів відтвореної плазми аналізують на активність, та кількість сполуки, представленій у вихідному зразку плазми, розраховують з використанням кривої концентрація сполуки - реакція, зважаючи на фактор розбавлення загальної плазми.

Дослідження in vivo

Тест як засобу проти TNF

Здатність сполук цього винаходу як ex vivo TNF α інгібіторів визначають на щурах. Коротше, групи самців щурів Wistar Alderley Park (AP) (180-210г) дозують сполукою (6 щурів) або носієм ліків (10 щурів) прийнятним шляхом наприклад, пероральним, інтраперитональним, підшкірним. Через 90 хвилин щурів вбивали з використанням збільшеної концентрації CO₂ та позбавляли крові через сидничну вену у 5 одиниць натрій-гепарину/мл крові. Зразки крові негайно поміщають на лід та центрифугують при 2000об/хвил протягом 10 хвилин при 4°C та зібрані плазми заморожують при -20°C для наступного аналізу їх дії на продукування TNF α стимульованою LPS кров'ю людини. Зразки плазми щурів розтоплюють та 175мкл кожного зразку додають у 96-комірковий планшет. П'ятдесят мкл гепаризованої крові людини далі додають до кожної комірки, змішують та планшет інкубують протягом 30 хвилин при 37°C (зволожений інкубатор). LPS (25мкл; кінцева концентрація 10мкг/мл) додають до комірок та інкубування продовжують ще 5,5 годин. Контрольні комірки інкубують з 25мкл одного середовища. Планшети далі центрифугують протягом 10 хвилин при 2000об/хвил та 200мкл надосадкової рідини переносять у комірковий планшет та заморожують при -20°C для наступного аналізу концентрації TNF за допомогою ELISA.

Результати аналізу розраховують за допомогою програмного забезпечення для кожної сполуки/дозы:

Процент інгібування TNF α =

$$\frac{\text{Значення TNF}\alpha \text{ (Контролі)} - \text{Значення TNF}\alpha \text{ (оброблені)}}{\text{Значення TNF}\alpha \text{ (Контролі)}} \times 100$$

Тест як засобу проти артрити

Активність сполуки як засобу проти артрити тестують у індукованому колагеном артриті (CIA) [як визначено D. E. Trentham et al., (1977) J. Exp. Med. 146:857]. У цій моделі кислотний розчинний природний колаген типу II викликає поліартрит у

щурів при застосуванні у неповному ад'юванті Фрейнда. Подібні умови можна використовувати для виклику артриту у мишей та приматів.

Тест як засобу проти раку

Активність сполуки як засобу проти раку можна визначити, [як описано по суті I. J. Fidler (1978) *Methods in Cancer Research* 15:399-439], застосовуючи, наприклад, лінію клітин B16 [описано у B. Hibner et al, Abstract 283 p75 1 Oth NCI-EORTC Symposium, Amsterdam June 16-191998].

Тест як засобу проти емфіземи.

Активність сполуки як засобу проти емфіземи можна визначити, [як описано по суті Hautamaki et al (1997) *Science*, 277: 2002].

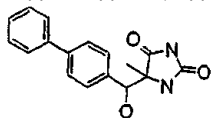
Винахід ілюстровано, але без обмеження наступними прикладами:

Загальні аналітичні способи: спектри ^1H -ЯМР реєстрували на приладі Varian VmtyJnova 400MHz або Varian Mercury-VX300MHz. Центральний пік розчиннику хлороформ-d (δ_{H} 7,27млн $^{-1}$), диметилсульфоксид-d6 (δ_{H} 2,50млн $^{-1}$) або метанолі (δ_{H} 3,31 25млн $^{-1}$) використовували як внутрішні стандарти. Мас-спектри низького розділення отримували на системі MC-EI (з електророзпилювальним інтерфейсом - EI) Agilent 1100 з іонізаційною камерою XIAT (хімічна іонізація при атмосферному тиску - XIAT).

Якщо не встановлено інше, використано комерційно доступні вихідні матеріали або інтермедіати, описані у таблиці 2 та 3.

Приклад 1

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



4-Дифенілкарбоксальдегід (182мг, 1,0ммоль) та триметиламін (45% у воді, 160мкл, 1,0ммоль) додавали до гарячого розчину 5-метил-імідазолідин-2,4-діону (114мг, 1,0ммоль) у метанолі (4,0мл) та воді (1,0мл). Реакційну суміш гріли до температури кипіння під зворотним холодильником протягом 16 годин під азотом.

Розчин охолоджували, випарювали та перемішували у 100/1 суміші дихлорметан/метанол (15мл). Фільтрування, промивка осаду з тієї ж суміші розчинників (10мл), та сушка відсмоктуванням повітря, дали 5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-імідазолідин-2,4-діон (190мг) з виходом 64,1% як діастереомерну суміш 60/40 згідно з НЯМР.

Ізомерну суміш (180мг)-розчиняли у діоксани (8мл) та воді (4мл). Препаративна ВЕРХ на колонці Chromasil C18 250/20мм (KR-100-5-C18) з градієнтом суміші ацетонітрил/вода (0,7% трифлуороцтова кислота), від 20/80 до 40/60 протягом 25 хвилин дала два виділені діастереомери з загальним виходом 43,5%.

Попереднє стереоструктурне визначення робили для кожного ізомеру порівнянням НЯМР з двома діастереомерами 5-[(4-хлор-феніл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діону, з яких обидві діастереомерні структури визначено раніше різними детальними експериментами ЯМР. Зсув для протона 1-NH та фенілу приєднаного до імідазолелідіону були особливо показовими у цій інтер-

претації діастереомерів.

(RR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(SS)-метил)-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆): 10,19 (1H, s); 8,11 (1H, s); 7,66 (2H, d, J=7,61Гц.); 7,59 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,45 (2H, t, J=7,68Гц.); 7,37 (2H, d, J=8,27Гц.); 7,35 (1H, t, J=7,62Гц.); 5,92 (1H, bs); 4,67 (1H,s); 1,44 (3H,s).

^{13}C ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆): 176,79; 156,25; 139,74; 739,39; 139,74; 128,91; 128,20; 127,37; 126,51; 125,54; 75,32; 66,96; 21,22.

MC-XIAT m/z: 297,3 [MH⁺].

(SR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(RS)-метил)-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 10,48 (1H, s); 7,67 (2H, d, J=7,48Гц.); 7,64 (2H, d, J=8,29Гц.); 7,56 (1H, s); 7,48-7,45 (4H, m); 7,36 (1H, t, J=7,30Гц.); 5,75 (1H, d, J=4,73Гц.); 4,65 (1H, d, J=3,57Гц.); 1,08 (3H, s).

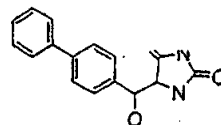
^{13}C ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 177,89; 157,28; 139,88; 139,44; 139,27; 128,95; 128,47; 127,38; 126,54; 125,89; 74,68; 66,78; 20,22.

MC-XIAT m/z: 297,3 [MH⁺].

Сполуки, описані у прикладах 2-4 отримували з використанням способу, аналогічного наведеному у прикладі 1.

Приклад 2

(RR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(SS)-метил)-імідазолідин-2,4-діон



^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 10,33 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,66 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,61 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,45 (2H, dd, J=8,20/7,20Гц.); 7,39 (2H, d, J=8,24Гц.); 7,35 (1H, t, J=7,48Гц.); 5,89 (1H, bs); 4,97 (1H, d, J=2,5Гц.); 4,40 (1H, d, J=2,5Гц.).

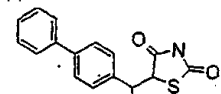
MC-XIAT m/z: 283,7 [MH⁺].

(SR)-5-(дифеніл-4-іл-гідрокси-(RS)-метил)-імідазолідин-2,4-діон

MC-XIAT m/z: 283,7 [MH⁺].

Приклад 3

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-тіазолідин-2,4-діон



(RR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(SS)-метил)-тіазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 11,81 (1H, s); 7,68 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,64 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,46 (2H, dd, J=8,30/7,50Гц.); 7,42 (2H, d, J=8,30Гц.); 7,36 (1H, t, J=7,50Гц.); 6,24 (1H, d, J=3,96Гц.); 5,36 (1H, t, J=3,95Гц.); 5,06 (1H, d, J=4,03Гц.). MC-XIAT m/z: 183,7 [MH⁺ - тіазолідин-2,4-діон].

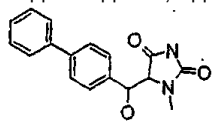
(SR)-5-(дифеніл-4-іл-гідрокси-(RS)-метил)-тіазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): 12,04 (1H, s); 7,67 (2H, d, J=8,30Гц.); 7,65 (2H, d, J=8,30Гц.); 7,51 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,46 (2H, dd, J=8,20/7,40Гц.); 7,36 (1H, t, J=7,40Гц.); 6,22 (1H, d, J=5,20Гц.); 5,42 (1H, dd, J=5,20/2,60Гц.); 5,02 (1H, d, J=2,60Гц.).

MC-XIAT m/z: 183,7 [MH⁺ - тіазолідин-2,4-діон].

Приклад 4

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-1-метил-імідазолідин-2,4-діон



(RR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(SS)-метил)-1-метил-імідазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 10,53 (1H, s); 7,67 (2H, d, $J=7,20\text{Гц}$); 7,63 (2H, d, $J=8,43\text{Гц}$); 7,46 (2H, dd, $J=7,71/7,20\text{Гц}$); 7,38 (2H, d, $J=8,63\text{Гц}$); 7,35 (1H, t, $J=7,63\text{Гц}$); 6,01 (1H, d, $J=4,76\text{Гц}$); 5,73 (1H, dd, $J=4,78/2,60\text{Гц}$); 4,33 (1H, d, $J=2,58\text{Гц}$); 2,97 (3H, s).

^{13}C ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 176,63; 156,83; 139,78; 138,97; 138,95; 128,89; 127,35; 127,73; 126,53; 125,91; 71,28; 67,81; 28,63.

МС-ХІАТ m/z : 297,1 [MH^+]

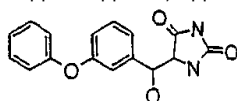
(SR)-5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-(RS)-метил)-1-метил-імідазолідин-2,4-діон

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 10,73 (1H, s); 7,70 (4H, m); 7,54 (2H, d, $J=8,22\text{Гц}$); 7,46 (2H, dd, $J=8,20/7,70\text{Гц}$); 7,36 (1H, t, $J=7,71\text{Гц}$); 5,96 (1H, d, $J=6,06\text{Гц}$); 5,71 (1H, dd, $J=6,06/2,74\text{Гц}$); 4,38 (1H, d, $J=2,74\text{Гц}$); 2,33 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z : 297,1 [MH^+]

Приклад 5

5-[Гідрокси-(3-фенокси-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діон



Сполуку отримували способом, наведеним у прикладі 1, але замість отримання за допомогою ВЕРХ, флеш-хроматографія (SiO_2 , дихлорметан/метанол: градієнт до 100/4) дала 60мг потрібної сполуки як білий твердий продукт з 20,1% виходом (діастереомерна суміш). Н ЯМР підтверджено співвідношення діастереомерів 1:1.

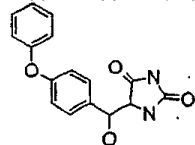
^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 10,51 (1H, bs); 10,37 (1H, bs); 8,04 (1H, s); 7,56 (1H, s); 7,40-7,29 (6H, m); 7,76-7,09 (4H, m); 7,05-7,02 (4H, m); 6,96 (2H, d, $J=8,71\text{Гц}$); 6,89 (2H, m); 5,89 (1H, d, $J=3,91\text{Гц}$); 5,78 (1H, d, $J=5,68\text{Гц}$); 4,93 - 4,90 (2H, m); 4,34 (1H, dd); 4,25 (1H, dd).

^{13}C ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6): 174,04; 173,05; 158,09; 157,40; 156,89; 156,83; 156,31; 155,63; 144,01; 141,69; 129,96; 129,94; 129,55; 129,15; 123,20; 123,06; 122,26; 121,28; 118,44; 118,06; 118,02; 117,80; 117,46; 116,76; 71,98; 70,28; 64,01.

МС-ХІАТ m/z : 281,1 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$],

Приклад 6

5-[Гідрокси-(4-фенокси-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діон



Сполуку отримували способом, наведеним у прикладі 1, але замість отримання за допомогою ВЕРХ, флеш-хроматографія (SiO_2 , дихлорметан/метанол: градієнт до 100/3) дали 40мг потрібної сполуки як білий твердий продукт з 13,4% ви-

ходом (діастереомерна суміш). Н ЯМР підтверджено співвідношення діастереомерів 1:1.

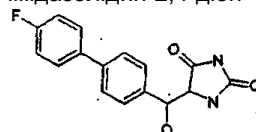
^1H ЯМР (400 МН2, ДМСО- d_6): 10,49 (1H, bs); 10,36 (1H, bs); 8,04 (1H, s); 7,55 (1H, s); 7,41-7,35 (6H, m); 7,31 (2H, d, $J=8,60\text{Гц}$); 7,73 (2H, ddd, $J=7,44/3,52/1,74\text{Гц}$); 7,01-6,92 (8H, m); 5,84 (1H, d, $J=3,76\text{Гц}$); 5,74 (1H, d, $J=5,55\text{Гц}$); 4,91 (2H, m); 4,34 (1H, dd, $J=3,03/1,05\text{Гц}$); 4,22 (1H, DD₃ 2,68/1,52Гц).

МС-ХІАТ m/z : 281,7 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

Приклад 7

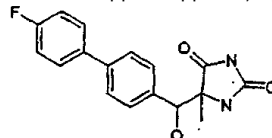
Наступні сполуки отримували способами, описаними у прикладах вище.

5-[(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон



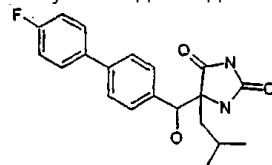
МС-ХІАТ m/z : 283 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

5-[(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



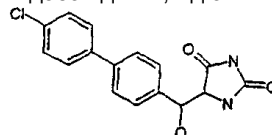
МС-ХІАТ m/z : 314,9 [MH^+].

5-[(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-ізобутил-імідазолідин-2,4-діон



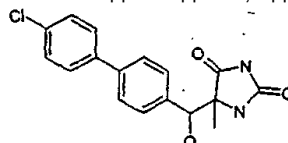
МС-ХІАТ m/z : 357,1 [MH^+].

5-[(4'-Хлор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон



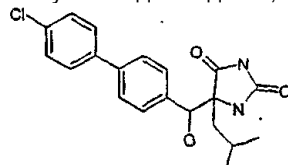
МС-ХІАТ m/z : 298,9 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

5-[(4'-Хлор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



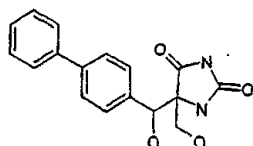
МС-ХІАТ m/z : 331 [MH^+].

5-[(4'-Хлор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-ізобутил-імідазолідин-2,4-діон



МС-ХІАТ m/z : 373,1 [MH^+].

5-[(Дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-гідроксиметил-імідазолідин-2,4-діон



МС-ХІАТ m/z: 313,0 [МН⁺].

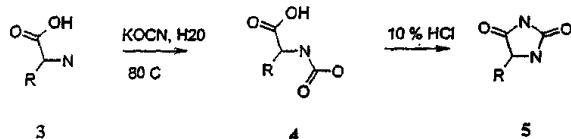
Приклад 8

Сполуки синтезували згідно зі способом С у схемі 4 (показано вище в описі).

Отримання проміжних гідантоїнів (Спосіб А у схемі 4)

Згідно зі схемою 5 нижче, гідантоїни 5 отримували двома етапами із загальних амінокислот 3 з виділенням інтермедіатів 4.

Схема 5 (Спосіб А)



Таблиця 2 представляє проміжні гідантоїни, що були синтезовані. Загальний спосіб отримання був таким. Кашку амінокислоти 3 (25ммоль) та ціанату калію (5,1г, 63ммоль) у воді (75мл) гріли при 80°C протягом приблизно 1 годин. Прозорий розчин охолоджували до 0°C та підкислювали до рН приблизно 1 концентрованою гідрохлоридною кислотою (водн.). Утворений білий осад 4 гріли при температурі кипіння під зворотним холодильником для 0,5-1 годин та далі охолоджували на льоді. У деяких випадках повного перетворення не було досягнуто через 1 годину нагрівання. У цих випадках сирий матеріал обробляли за тим же протоколом знов. Білий твердий продукт фільтрували, промивали водою, сушили та аналізували за допомогою Н ЯМР та МС-ЕІ.

Таблиця 2

Проміжні гідантоїни

Назва:	Вихід (%)	МС-ХІАТ m/z: [МН ⁺]
5-(4-Хлор-бензил)-імідазолідин-2,4-діон	87	224,9
бензиловий естер [3-(2,5-Діоксо)-імідазолідин-4-іл]-пропіл-карбамової кислоти	50	292,0
5-ізобутил-імідазолідин-2,4-діон	85	157,0
5-бензилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діон	87	237,0
5-Метилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діон	45	161,0
5-циклогексилметил-імідазолідин-2,4-діон	63	197,7
5-втор-бутил-імідазолідин-2,4-діон	52	157,0
5-Фенетил-імідазолідин-2,4-діон	94	205,7
5-бутил-імідазолідин-2,4-діон	82	157,0
5-ізопропіл-імідазолідин-2,4-діон	49	
5-(1Н5-Індо-3-ілметил)-імідазолідин-2,4-діон	94	230,0
5-(2-Гідроксіетил)-імідазолідин-2,4-діон	36	

Отримання проміжних альдегідів (Спосіб В у схемі 4)

Заміщені бензальдегіди отримували сполученням Сузукі між відмінними комерційно доступними фенілбромідами та 4-формілфенілбороновою кислотою, згідно зі схемою 6 нижче.

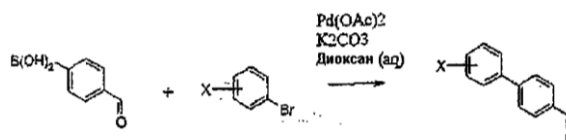


Схема 6 у (Спосіб В)

4-піридин-2-іл-бензальдегід

Сполуку отримували таким чином. Суміш 4-формілфенілборонової кислоти (195мг, 1,3ммоль), 2-бромпіридину (102,7мг, 0,65ммоль) та порошку К₂СО₃ (1,07г, 7,8ммоль) у діоксані (12мл) та воді (2мл) обезкиснювали (вакуум та аргон). Діацетат паладію (30мг, 0,2ммоль %) додавали та суміш перемішували протягом 2 годин при 80°C під аргон.

Кашку охолоджували до кімнатної температури. Фільтрування та випарювання дали сирий продукт. Препаративна ВЕРХ (колонка Chromasil C18 250/20мм, ацетонітрил, вода та трифлуороцтова кислота), дали потрібну сполуку 4-піридин-2-іл-бензальдегід (72мг, з виходом 60%).

¹Н ЯМР(400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,07 (1H, s); 8,73 (1H, d, J=4,20Гц); 8,31 (2H, d, J=8,20); 8, 71 (1H, d, J=8,01); 8,03 (2H; d, J=8,20); 7,97 (1H, m).

МС-ХІАТ m/z: 184,2 [МН⁺].

Інші заміщені бензальдегіди (представлені у таблиці 3) отримували тим же способом.

Таблиця 3

Заміщені бензальдегіди

Назва:	Вихід (%)	МС-ХІАТ m/z:
4'-Форміл-дифеніл-4-карбонітрил	65	208,0
4'-Форміл-дифеніл-3-карбонітрил		208,0
4'-Метокси-дифеніл-4-карбальдегід	50	213,1
3-Метокси-дифеніл-4-карбальдегід	62	213,1
Дифеніл-4,4'-дикарбальдегід		211,0
Оцтової кислоти 4'-форміл-дифеніл-3-іловий естер		239,1
Оцтової кислоти 4'-форміл-дифеніл-4-іловий естер		239,1
N-(4'-Форміл-дифеніл-3-іл)-ацетамід	75	240,1
4'-Гідроксиметил-дифеніл-4-карбальдегід	55	213,1
3-Флуор-дифеніл-4-карбальдегід	70	201,1
4-Піридин-3-іл-бензальдегід	67	184,2
3',4'-дифлуор-дифеніл-4-карбальдегід	72	219,1
4-Піридин-4-іл-бензальдегід	67	184,2
N-[4-(4-Форміл-феніл)-піридин-2-іл]-ацетамід	30	241,0
4-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-бензальдегід	20	226,1

Альдольна конденсація проміжних гідантоїнів та альдегідів(Спосіб С у схемі 4)

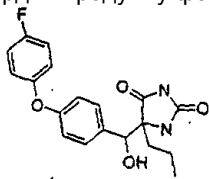
Загальний спосіб представлено синтезом 5-{[4-(4-Флуор-фенокси)-феніл]-метил-метил}-5-пропіл-імідазолідин-2,4-діону нижче.

5-{[4-(4-Флуор-фенокси)-феніл]-метил-метил}-5-пропіл-імідазолідин-2,4-діон

Комерційно доступний 4-(4-флуор-фенокси)-бензальдегід (201,5мг, 1,0ммоль), 5-пропіл-гідантоїн (438мг, 3,08ммоль) та 45% водний триметиламін (0,240мл, 1,5ммоль) кип'ятили під зворотним холодильником в етанолі (12мл) та воді (3мл) протягом 20 годин.

Випарювання та препаративна ВЕРХ (колонка C18, ацетонітрил, вода та трифлуороцтова кислота) дали потрібну сполуку 5-{[4-(4-Флуор-фенокси)-феніл]-метил-метил}-5-пропіл-імідазолідин-2,4-діон (11мг, 0,03ммоль) у 3% виходом як білий тве-

рдий продукт у формі чистого рацемату.

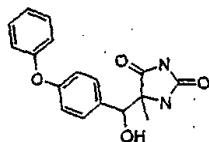


^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ 10,71 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,70 (2H, dd, $J=4,38, 5,37\text{Гц}$); 7,75 (2H, d, $J=8,44\text{Гц}$); 7,35 (2H, d, $J=8,03\text{Гц}$); 7,27 (2H, dd, $J=4,59, 8,60\text{Гц}$); 5,89 (1H, d, $J=4,42\text{Гц}$); 4,66 (1H, d, $J=4,34\text{Гц}$); 1,96 (1H, dd, $J=12,89, 4,36\text{Гц}$); 1,71 (1H, dd, $J=12,95, 4,77\text{Гц}$); 1,32 (1H, m); 1,70 (1H, m); 0,89 (3H, t, $J=7,49\text{Гц}$).

МС-ХІАТ m/z : 343,1 $[\text{МОН}^+ - \text{ОН}]$.

Наступні сполуки отримували тим же способом.

5-[4-фенокси-феніл]-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

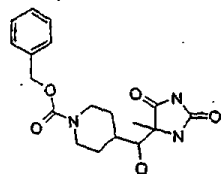


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,12 (1H, bs); 8,06 (1H, s); 7,38 (2H, dd, $J=3,94, 7,60\text{Гц}$); 7,28 (2H, d, $J=8,62\text{Гц}$); 7,13 (1H, t, $J=7,43\text{Гц}$); 6,96 (2H, d, $J=8,75\text{Гц}$); 6,91 (2H, d, $J=8,61\text{Гц}$); 5,89 (1H, d, $J=4,33\text{Гц}$); 4,62 (1H, d, $J=4,48\text{Гц}$); 1,41 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z : 313,0 $[\text{МН}^+]$.

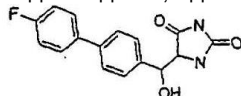
4-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер.

Отримано з комерційно доступних вихідних матеріалів.



МС-ХІАТ m/z : 362,1 $[\text{МН}^+]$.

5-[(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон

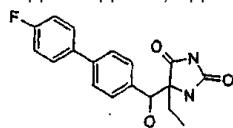


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,32 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,71 (2H, dd, $J=4,47, 5,60\text{Гц}$); 7,60 (2H, d, $J=8,27\text{Гц}$); 7,38 (2H, d, $J=8,33\text{Гц}$); 7,28 (2H, dd, $J=5,05, 8,68\text{Гц}$); 5,88 (1H, d, $J=3,90\text{Гц}$); 4,97 (1H, t, $J=3,29\text{Гц}$); 4,39 (1H, d, $J=2,64\text{Гц}$).

МС-ХІАТ m/z : 301,2 $[\text{МН}^+]$.

5-Етил-5-[(4'-флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4'-флуор-дифеніл-4-карбальдегіду та 5-Етил-імідазолідин-2,4-діону.



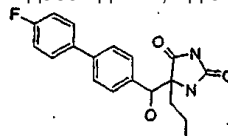
^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,18 (1H, s);

7,96 (1H, s); 7,69 (2H, dd, $J=8,77/5,53\text{Гц}$); 7,57 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,35 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,26 (2H, t, $J=8,87\text{Гц}$); 5,87 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 4,66 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 1,98 (1H, m); 1,75 (1H, m); 0,78 (3H, t, $J=7,34\text{Гц}$).

МС-ХІАТ m/z : 329,1 $[\text{МН}^+]$.

5-[(4'-флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-пропіл-мідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4'-флуор-дифеніл-4-карбальдегшу та 5-пропіл-імідазолідин-2,4-діону.

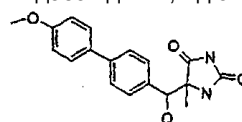


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,16 (1H, s); 7,98 (1H, s); 7,69 (2H, dd, $J=8,68/5,44\text{Гц}$); 7,56 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,34 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,26 (2H, t, $J=8,77\text{Гц}$); 5,87 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 4,64 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 1,94 (1H, m); 1,70 (1H, m); 1,31 (1H, m); 1,70 (1H, m); 0,88 (3H, t, $J=7,34\text{Гц}$).

МС-ХІАТ m/z : 343,1 $[\text{МН}^+]$.

5-[Гідрокси-(4'-метокси-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4'-Метокси-дифеніл-4-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

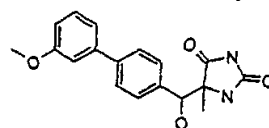


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,16 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,77\text{Гц}$); 7,52 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,31 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 6,99 (2H, d, $J=8,58\text{Гц}$); 5,87 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 4,63 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 3,77 (3H, t); 1,42 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z : 327,1 $[\text{МН}^+]$.

5-[Гідрокси-(3'-метокси-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 3'-Метокси-дифеніл-4-карбальдегшу та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

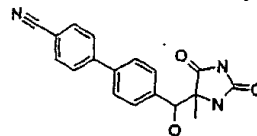


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,59 (2H, d, $J=8,01\text{Гц}$); 7,35 (3H, m); 7,21 (1H, d, $J=7,63\text{Гц}$); 7,77 (1H, s); 6,91 (1H, dd, $J=8,71/2,79$); 5,91 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 4,65 (1H, d, $J=4,39\text{Гц}$); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z : 327,1 $[\text{МН}^+]$.

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонітрил

Отримано альдольною конденсацією 4'-Форміл-дифеніл-4-карбонітрилу та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



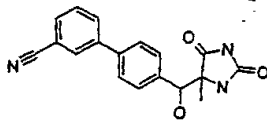
^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,18 (1H, s);

8,71 (1H, s); 7,89 (4H, t); 7,69 (2H, d, J=8,20); 7,40 (2H, d, J=8,20Гц.); 5,97 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,67 (1H, d, 4,39Гц.); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 322,1 [МН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-3-карбонітрил

Отримано альдольною конденсацією 4'-Форміл-дифеніл-3-карбонітрилу та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

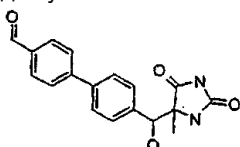


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,18 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,71 (1H, s); 8,02 (1H, d, J=8,01Гц.); 7,80 (1H, d, J=7,63Гц.); 7,69 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,64 (1H, t, J=7,82Гц.); 7,38 (2H, d, J=8,20Гц.); 5,96 (1H, d, J=4,20Гц.); 4,67 (1H, d, 3,81Гц.); 1,42 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 322,1 [МН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбальдегід

Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-4'-дикарбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

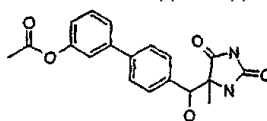


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,19 (1H, s); 10,03 (1H, s); 8,72 (1H, s); 7,97 (2H, d, J=8,40Гц.); 7,91 (2H, d, J=8,40); 7,71 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,40 (2H, d, J=8,40Гц.); 5,97 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,67 (1H, d, 4,39Гц.); 3,81 (3H, t); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 325,1 [МН⁺]

Оцтової кислоти 4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл-естер

Отримано альдольною конденсацією 4'-форміл-дифеніл-3-ілового естеру оцтової кислоти та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

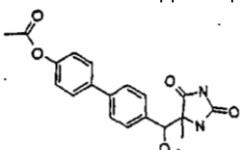


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,18 (1H, s); 8,16 (1H, s); 8,71 (1H, s); 7,92 (1H, dd, J=7,72/1,24Гц.); 7,66 (2H, d, J=8,40); 7,60 (1H, t, J=7,73Гц.); 7,38 (2H, d, J=8,40Гц.); 5,94 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,67 (1H, d, 4,39Гц.); 2,63 (3H, s); 1,42 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 321,1 [МН⁺-Et₂O]

Оцтової кислоти 4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-іл-естер

Отримано альдольною конденсацією 4'-форміл-дифеніл-4-ілового естеру оцтової кислоти та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



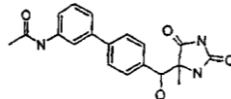
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,19 (1H, s);

8,71 (1H, s); 8,01 (2H, d, J=8,39Гц.); 7,82 (2H, d, J=8,20); 7,68 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,39 (2H, d, J=8,20Гц.); 5,96 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,67 (1H, d, 4,39Гц.); 2,59 (3H, t); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 321,1 [МН⁺-H₂O]

N-(4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл)-ацетамід

Отримано альдольною конденсацією N-(4'-Форміл-дифеніл-3-іл)-ацетаміду та 5-Метил-5-імідазолідин-2,4-діону.

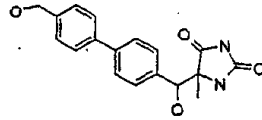


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,17 (1H, s); 9,98 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,50 (3H, m); 7,32 (4H, m); 5,91 (1H, d, J=4,56Гц.); 4,64 (1H, d, 4,28Гц.); 2,05 (3H, s); 1,42 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 354,1 [МН⁺]

5-[Гідрокси-(4-гідроксиметил-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4'-Гідроксиметил-дифеніл-4-карбальдепду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

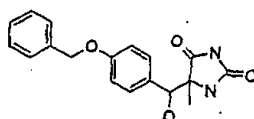


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,17 (1H, s); 8,09 (1H, s); 7,61 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,57 (2H, d, J=8,20); 7,38 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,34 (2H, d, J=8,20Гц.); 5,90 (1H, d, J=4,39Гц.); 5,79 (1H, t, J=5,72Гц.); 4,65 (1H, d, 4,39Гц.); 4,52 (2H, d, J=5,72Гц.); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 327,1 [МН⁺]

5-[(4-Бензилокси-феніл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4-бензилокси-бензальдепду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



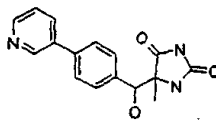
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,10 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,46-7,27 (5H, m); 7,78 (2H, d, J=8,58Гц.); 6,89 (2H, d, J=8,58Гц.); 5,75 (1H, d, J=4,39Гц.); 5,04 (2H, s); 4,55 (1H, d, J=4,39Гц.); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 309,1 [МН⁺-H₂O]

5-[Гідрокси-(4-піридин-3-іл-феніл)-метил]-5-гіетил-імідазолідин-2,4-діон

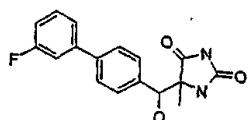
Отримано альдольною конденсацією 4-Піридин-3-іл-бензальдепду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

МС-ХІАТ m/z: 298,1 [МН⁺]



5-[(3'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 3'-Флуор-дифеніл-4-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

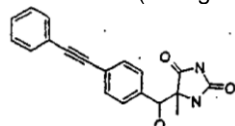


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,17 (1H, s); 8,70 (1H, s); 7,63 (1H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,49 (3H, m); 7,36 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 7,77 (1H, m); 5,93 (1H, d, $J=4,20\text{Гц}$); 4,66 (1H, d, 3,8 ГГц); 1,42(3H, s).

МС-XIAT m/z: 315 $[\text{MH}^+]$

5-[Гідрокси-(4-фенілетеніл-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

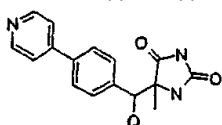
Вихідний альдегід синтезували згідно з Thorand S.et.al. (J. Org Chem 1998, 63(23), 8551-8553).



^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,18 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,53 (2H, m); 7,45 (2H, d, $J=8,40\text{Гц}$); 7,41 (3H, m); 7,30 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 5,99 (1H, d, $J=4,58\text{Гц}$); 4,64 (1H, d, 4,39Гц); 1,41 (3H, s).

МС-XIAT m/z: 321,1 $[\text{MH}^+]$

5-[Гідрокси-(4-піридин-4-іл-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон Отримано альдольною конденсацією 4-Піридин-4-іл-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

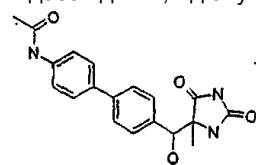


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,19 (1H, s); 8,61 (2H, m); 8,72 (1H, s); 7,74 (2H, d, $J=8,39$); 7,70 (2H, m); 7,41 (2H, d, $J=8,20\text{Гц}$); 5,99 (1H, s); 4,67 (1H, s); 1,42 (3H, s).

МС-XIAT m/z: 298,1 $[\text{MH}^+]$

N-{4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-іл}-ацетамід

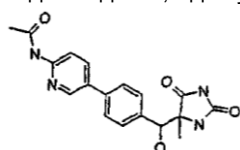
Отримано альдольною конденсацією N-(4'-форміл-дифеніл-4-іл)-ацетаміду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



N-(5-{4-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-феніл}-піридин-2-іл)-ацетамід

МС-XIAT m/z: 354,7 $[\text{MH}^+]$

Отримано альдольною конденсацією N-[4-(4-Форміл-феніл)-піридин-2-іл]-ацетаміду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

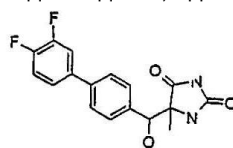


МС-XIAT m/z: 355,1 $[\text{MH}^+]$

5-[(3',4'-дифлуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 3',4'-дифлуор-дифеніл-4-карбальдегіду та 5-Метил-

імідазолідин-2,4-діону.

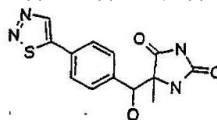


^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6): δ 10,16 (1H, s); 8,10 (1H, s); 7,75 (1H, m); 7,61 (2H, d, $J=8,27\text{Гц}$); 7,50 (2H, m); 7,35 (2H, d, $J=8,27$); 5,93 (1H, d, $J=3,99\text{Гц}$); 4,66 (1H, d, 3,98Гц); 1,41(3H, s).

МС-XIAT m/z: 333 $[\text{MH}^+]$

5-[Гідрокси-(4-[1,2,3]тіадіазол-5-іл-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

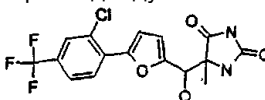
Отримано альдольною конденсацією 4-[1,2,3]тіадіазол-5-іл-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-XIAT m/z: 305 $[\text{MH}^+]$

5-{[5-(2-Хлор-4-трифлуорметил-феніл)-фуран-2-іл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

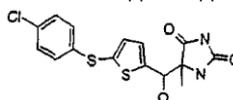
Отримано альдольною конденсацією 5-(3-хлор-4-трифлуорметил-феніл)-фуран-2-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-XIAT m/z: 389 $[\text{MH}^+]$

5-{[5-(4-Хлор-фенілсульфаніл)-тіофен-2-іл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

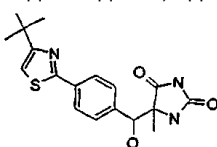
Отримано альдольною конденсацією 5-(4-хлор-фенілсульфаніл)-тіофен-2-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



5-{[4-(4-трет-Бутил-тіазол-2-іл)-феніл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

МС-XIAT m/z: 350,9 $[\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}]$

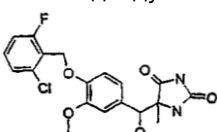
Отримано альдольною конденсацією 4-(4-трет-бутил-тіазол-2-іл)-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-XIAT m/z: 360 $[\text{MH}^+]$

5-{[4-(2-Хлор-6-флуор-бензилокси)-3-метокси-феніл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4-(2-хлор-6-флуор-бензилокси)-3-метокси-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.

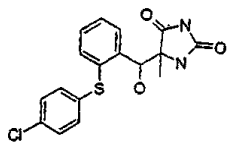


МС-XIAT m/z: 391 $[\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}]$

5-{[2-(4-Хлор-фенілсульфаніл)-феніл]-гідрокси-

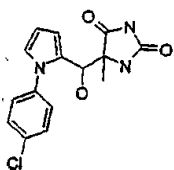
метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 2-(4-хлор-фенілсульфаніл)-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



5-[(1-(4-Хлор-феніл-1Н-пірол-2-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

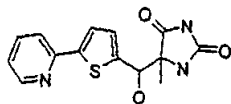
Отримано альдольною конденсацією 1-(4-Хлор-феніл-1Н-пірол-2-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 302,1 [MH⁺ - H₂O]

5-[Гідрокси-(2-піридин-2-іл-тіофен-2-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

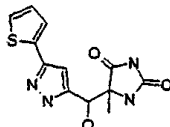
Отримано альдольною конденсацією 5-піридин-2-іл-тіофен-2-карбальдегіду та 5-метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 304 [MH⁺]

5-[Гідрокси-(5-тіофен-2-Н-піразол-3-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

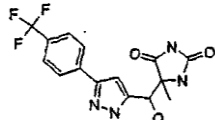
Отримано альдольною конденсацією 5-тіофен-2-іл-2Н-піразол-3-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 293,1 [MH⁺]

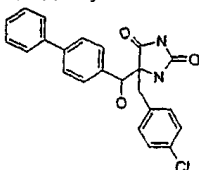
5-[Гідрокси-[5-(4-трифлуорметил-феніл-2Н-піразол-3-іл)-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 5-(4-трифлуорметил-феніл-2Н-піразол-3-карбальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 355 [MH⁺] 5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-(4-хлор-бензил)-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-(4-хлор-бензил)-імідазолідин-2,4-діону.



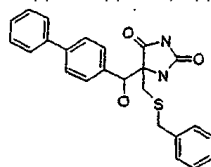
¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 9,89 (1H, s);

8,29 (1H, s); 7,65 (2H, d, J=7,7Гц.); 7,59 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,43 (2H, m); 7,39 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,32 (3H, m); 7,20 (2H, d, J=5,39Гц.); 6,13 (1H, d, J=4,01Гц.); 4,85(1H, d, 4,01Гц.); 3,28 (1H, d, J=13,35Гц.); 3,04(1H, d, J=13,35).

МС-ХІАТ m/z: 407,2 [MH⁺]

5-бензилсульфанілметил-5-(дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-імідазолідин-2,4-діон

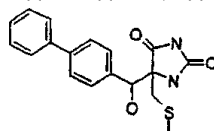
Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-бензилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 419,2 [MH⁺]

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-метилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діон

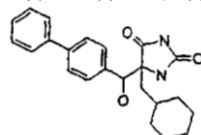
Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-метилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 343,1 [MH⁺]

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-циклогексилметил-імідазолідин-2,4-діон

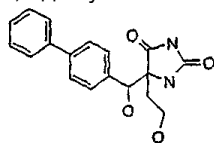
Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-циклогексилметил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 387,3 [MH⁺]

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-(2-гідроксietил)-імідазолідин-2,4-діон

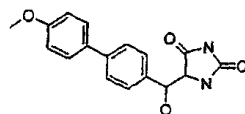
Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-(2-гідроксietил)-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 309,2 [MH⁺-H₂O]

5-[Гідрокси-(4'-метокси-дифеніл-4-іл)-метил]-імідазолідин-2,4-діон

Отримано альдольною конденсацією 4'-метокси-дифеніл-4-карбальдегіду та імідазолідин-2,4-діону.

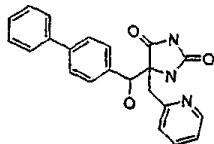


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,60 (2H, d, J=8,77Гц.); 7,54 (2H, d, J=8,39Гц.); 7,33 (2H, d, J=8,20Гц.); 7,00 (2H, d, J=8,77Гц.); 5,83 (1H, d, J=3,81Гц.); 4,94 (1H, t, J=3,34); 4,33 (1H, d, J=2,67Гц.); 3,77 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 295 [МН⁺-Н₂О]

5-(дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-5-піридин-4-ілметил-імідазолідин-2,4-діон

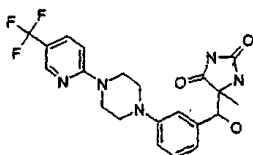
Отримано альдольною конденсацією дифеніл-4-карбальдегіду та 5-піридин-4-ілметил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 374,2 [МН⁺]

5-[Гідрокси-3-[4-{5-трифлуорметил-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл]хлорізенил]метил-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

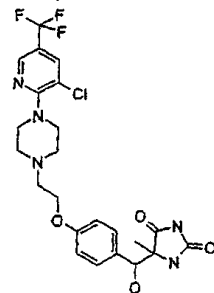
Отримано альдольною конденсацією 4-[4-(5-трифлуорметил-піридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-бензальдегіду та 5-Метил-імідазолідин-2,4-діону.



МС-ХІАТ m/z: 450,2 [МН⁺]

5-[(4-{2-[4-(3-Хлор-5-трифлуорметил-піридин-2-іл)-піперазин-1-іл]-етокси}-феніл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано з комерційно доступних вихідних матеріалів.



МС-ХІАТ m/z: 528,3 [МН⁺].

Приклад 9

Сполуки синтезували згідно зі способом D (Сполучення Сузукі) у схемі 4 (показано вище в описі) з комерційно доступних арилборонових кислот та 5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діону чи 5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діону, описаних нижче.

5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

4-Йод-бензальдегід (9,280г, 40,0ммоль), 5-метил-гідантоїн (4,564г, 40,0ммоль) та 45% водний триметиламін (6,40мл, 40,0ммоль) кип'ятили під зворотним холодильником в етанолі (60мл) та воді (40мл) протягом 20 годин під азотом. Утворився білий осад. Після охолодження при кімнатній температурі протягом приблизно 15 хвилин осад відфільтровували, промивали послідовно етанолом (50%, 50мл), водою (50мл) та діетиловим етером (50мл). Сушка відсмоктуванням повітря дала потрібну сполуку 5-[гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діон (7,968г, 23,0моль) з виходом 57,5% як білий твердий продукт у формі чистого рацемату.

¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 10,19 (1H, s); 8,08 (1H, s); 7,64 (2H, d, J=8,55Гц.); 7,07 (2H, d, J=8,43Гц.); 5,98 (1H, d, J=4,49Гц.); 4,57 (1H, d, J=4,32Гц.); 1,40 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 346,9 [МН⁺]

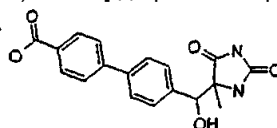
5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діон

Отримано за тим же протоколом, що використаний для отримання 5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діону, описаного вище.

¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (1H, s); 8,06 (1H, s); 7,66 (2H, d, J=8,74Гц.); 7,70 (2H, d, J=8,27Гц.); 5,91 (1H, d, J=3,90Гц.); 4,87 (1H, t, J=2,70Гц.); 4,34 (1H, d, J=2,48Гц.).

МС-ХІАТ m/z: 333,1 [МН⁺].

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонова кислота



Перемішувану суміш 4-Карбокси-феніл-боронової кислоти (214мг, 1,3ммоль), 5-[гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діону (347мг, 1,0ммоль) та гідрокарбонат натрію (318мг, 3,8ммоль) у ацетон (5,0мл) та вод (5,0мл) обезкиснювали трьома циклами вакуум/азот. Діацетат паладію (20мг, ууу ммоль) додавали та обезкиснювання повторювали, а далі суміш перемішували при 50°C протягом 90 хвилин під азотом.

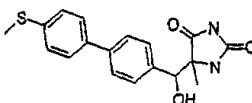
Твердому продукту давали осісти. Надосадкову рідину розподіляли між водою (20мл), етилацетатом (15мл) та діетиловим етером (15мл). Водну фазу підкислювали 1М НСІ (водн., 10мл) далі екстрагували двічі етилацетатом (15мл) та діетиловим етером (15мл). Випарювання органічної фази дало 340мг сирого продукту, його суспендували у діоксані (6мл) та воді (6мл) разом з трифлуороцтовою кислотою (100мкл) та фільтрували. Препаративна ВЕРХ (колонка, ацетонітрил/вода/трифлуороцтова кислота) дала потрібну сполуку 4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонову кислоту (114мг, 0,33ммоль) як білий твердий продукт з виходом 33,5%.

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,20 (1H, s); 8,73 (1H, s); 8,00 (2H, d, J=8,33Гц.); 7,79 (2H, d, J=8,49Гц.); 7,67 (2H, d, J=8,39Гц.); 7,40 (2H, d, J=8,48Гц.); 5,97 (1H, bs); 4,68 (1H, s); 1,44 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 341 [МН⁺]

Наступні сполуки отримували за протоколом, використаним для отримання 4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти, описаним вище.

5-[Гідрокси-(4'-метилсульфаніл-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

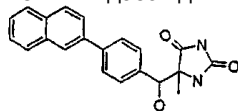


¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ 10,78 (1H, s); 8,70 (1H, s); 7,62 (2H, d, J=8,61Гц.); 7,57 (2H, d, J=8,42Гц.); 7,35 (2H, d, J=5,73Гц.); 7,32 (2H, d, J=6,30Гц.); 5,91 (1H, d, J=4,32Гц.); 4,65 (1H, d,

$J=4,31\text{Гц.}$; 2,50 (3H, s); 1,43 (3H₃ s).

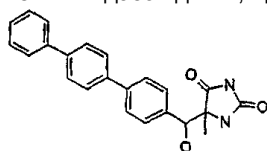
МС-ХІАТ m/z : 343,0 [MН⁺].

5-[Гідрокси-(4-нафталін-2-іл-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



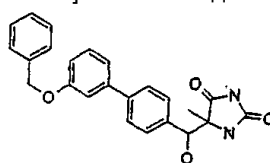
МС-ХІАТ m/z : 347,1 [MН⁺]

5-[Гідрокси-[1,1';4,1'']терпеніл-4''-іл-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



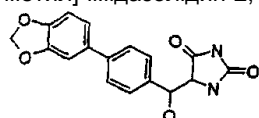
МС-ХІАТ m/z : 373,7 [MН⁺]

5-[(3'-бензилокси-дифеніл-4-іл)-Гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



МС-ХІАТ m/z : 403,7 [MН⁺]

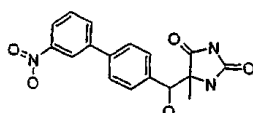
5-[(4-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-феніл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон



¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (1H, s); 8,04 (1H, s); 7,53 (2H, d, $J=8,39\text{Гц.}$); 7,33 (2H, d, $J=8,20\text{Гц.}$); 7,24 (1H, s); 7,74 (1H, d, $J=8,11\text{Гц.}$); 6,97 (1H, d, $J=8,01\text{Гц.}$); 6,03 (2H, d, $J=6,87\text{Гц.}$); 5,84 (1H, d, $J=3,62\text{Гц.}$); 4,92 (1H, s); 4,35 (1H, s).

МС-ХІАТ m/z : 309 [MН⁺-H₂O]

5-[Гідрокси-(3'-нітро-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

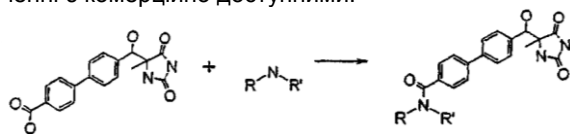


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,18 (1H, s); 8,41 (1H, t, $J=8,41\text{Гц.}$); 8,20 (1H, m); 8,75 (1H, m); 8,72 (1H, s); 7,73 (3H, m); 7,41 (2H, d, $J=8,20$); 5,97 (1H, d, $J=4,39\text{Гц.}$); 4,68 (1H, d, 4,58Гц); 1,43 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z : 342,1 [MН⁺]

Приклад 10

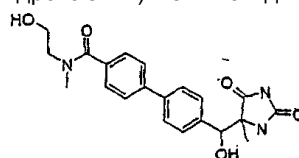
Сполуки синтезували згідно зі способом Е (Амідне сполучення) у схемі 4 (показано вище в описі). Сполуки отримували загальним способом, описаним нижче. Усі аміни, використані при сполученні є комерційно доступними.



До 0,3М розчину 4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбоніл-метил-2-піролідінону (50мкл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (1,3екв, 45мкл

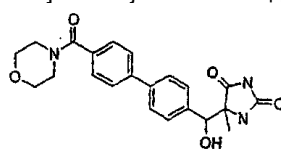
0,5М у 1-метил-2-піролідіноні), 1-гідроксибензотриазол (1,7екв., 51мкл 0,5М у 1-метил-2-піролідіноні), N,N-діізопропілетиламін (1екв., 20мкл 1М у 1-метил-2-піролідіноні) та відповідний амін (2екв., 100мкл 0,3М у 1-метил-2-піролідіноні). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Очистку робили препаративною ВЕРХ-С18.

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонілової кислоти (2-гідроксіетил)-метил-амід



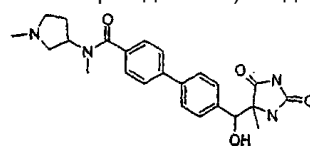
МС-ХІАТ m/z : 398,1 [MН⁺]

5-{Гідрокси-[4'-(морфолін-4-карбоніл)-дифеніл-4-іл]-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



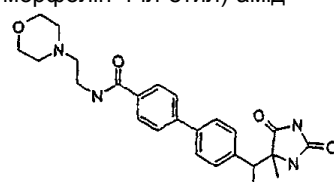
МС-ХІАТ m/z : 410,1 [MН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонілової кислоти метил-(1-метил-піролідин-3-іл)-амід



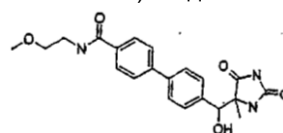
МС-ХІАТ m/z : 437,7 [MН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонілової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід



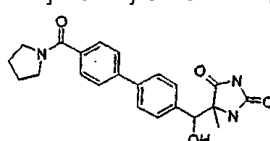
МС-ХІАТ m/z : 453,7 [MН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонілової кислоти (2-метоксіетил)-амід



МС-ХІАТ m/z : 398,1 [MН⁺]

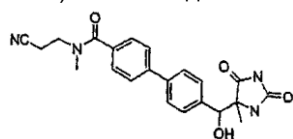
5-{Гідрокси-[4'-(піролідин-1-карбоніл)-дифеніл-4-іл]-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон



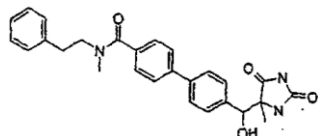
МС-ХІАТ m/z : 394,7 [MН⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонілової кислоти (2-ціано-

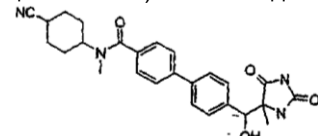
етил)-метил-амід

MC-XIAT m/z: 407,7 [MH⁺]

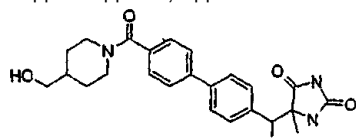
4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти метил-фенетил-амід

MC-XIAT m/z: 458,1 [MH⁺]

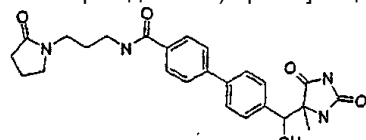
4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти (4-ціано-циклогексил)-метил-амід

MC-XIAT m/z: 461,1 [MH⁺]

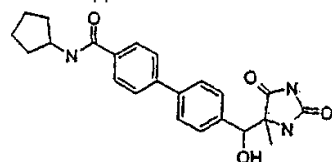
5-[Гідрокси-4'-(4-гідроксиметил-піперидин-1-карбоніл)-дифеніл-4-іл]-метил-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

MC-XIAT m/z: 438,1 [MH⁺]

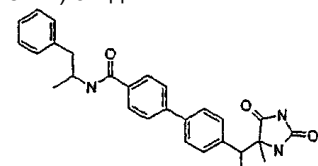
4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти [3-(2-оксо-піролідин-1-іл)-пропіл]-амід

MC-XIAT m/z: 465,1 [MH⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти циклопентиламід

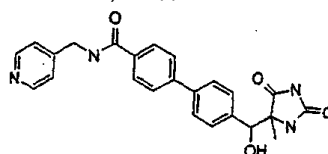
MC-XIAT m/z: 408,1 [MH⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти (1-феніл-етил)-амід

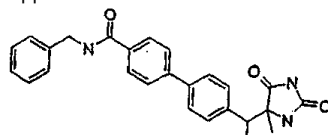
MC-XIAT m/z: 444,1 [MH⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-

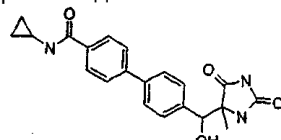
іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти (піридин-4-ілметил)-амід

MC-XIAT m/z: 431,1 [MH⁺]

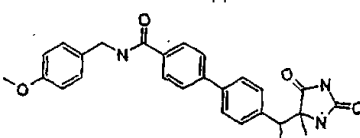
4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти бензила-мід

MC-XIAT m/z: 430,1 [MH⁺]

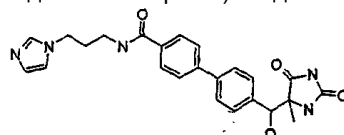
4'-Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти циклопропіламід

MC-XIAT m/z: 380,1 [MH⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти 4-метокси-бензиламід

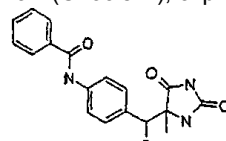
MC-XIAT m/z: 460,1 [MH⁺]

4'-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-дифеніл-4-карбонової кислоти (3-імідазол-1-іл-пропіл)-амід

MC-XIAT m/z: 448,1 [MH⁺]

4-[Гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метил]-феніл]-бензамід

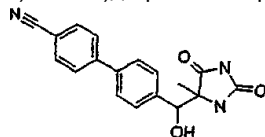
5-[Гідрокси-(4-нітро-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон синтезували згідно зі способом С протоколом, описаним у прикладі 1 (MC-XIAT m/z: 268,8 [MH⁺]). Відповідний амін 5-[(4-Аміно-феніл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон отримували каталізованим Pd (0) гідруванням в етанолі (MC-XIAT m/z: 218,0 [MH⁺] (-H₂O)). 5-[(4-Аміно-феніл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон під кінець сполучали з бензойною кислотою за вищенаведеним протоколом (Спосіб Е), отримавши потрібну сполуку.

MC-XIAT m/z: 240,0 [MH⁺]

Приклад 11

Енантіомери виділяли способом, описаним для розділення 4'-(гідрокси-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-метил)дифеніл-4-карбонітрилу нижче.

4'-(гідрокси-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-метил)дифеніл-4-карбонітрил



Хроматографічне розділення:

0,70г діастереомерно чистого 4'-(гідрокси-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-метил)дифеніл-4-карбонітрилу розчиняли у 76мл суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (75:25) та фільтрували через найлоновий фільтр 0,45мкм. Об'єми 5,0мл повторювано вводили у хіральну колонку (Chiralpak AD-H (2см ID×25см л)), з'єднану з УФ-детектором (254нм) та колектором фракцій. Розділення проводили з суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (75:25) при швидкості потоку 8,0моль/хвилин та чисті енантіомери елювали через приблизно 15 та 21 хвилин, відповідно, фракції, що містять один енантіомер поєднували, концентрували та аналізували на оптичну чистоту хіраальною хроматографією (дивися нижче).

Енантіомер А ("ранішні" фракції)

Вихід: 0,047г білого твердого продукту

Хіральна хроматографія (Chiralpak AD-H (0,45см ID×25см л) при 0,43мл/хвилин суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (75:25))

Час утримання: 11,4 хвилин

Оптична чистота: 99,9% е.н (нема енантіомеру В)

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,60 (s, 3H), 4,84 (m затемнено синглетом води, 1H), 7,50 (d, 2H, J=8Гц.), 7,62 (d, 2H; J=8Гц.) та 7,79 (m, 4H)млн⁻¹.

Енантіомер В ("пізніші" фракції)

Вихід: 0,040г білого твердого продукту

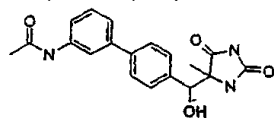
Хіральна хроматографія (Chiralpak AD-H (0,45см ID×25см л) при 0,43мл/хвилин суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (75:25))

Час утримання: 18,0 хвилин

Оптична чистота: 99,0% е.н (представлено 0,50% енантіомеру А)

¹H ЯМР (CD₃OD) 51,60 (s, 3H), 4,84 (m затемнено синглетом води, 1H), 7,50 (d, 2H, J=8Гц.), 7,62 (d, 2H; J=8Гц.) та 7,79 (m, 4H)млн⁻¹.

N-(4'-(гідрокси-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-метил)дифеніл-3-іл)ацетамід



Хроматографічне розділення:

0,040г діастереомерно чистого N-(4'-(гідрокси-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-метил)дифеніл-3-іл)ацетаміду розчиняли у 224мл суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (71:29) та розділяли як описано вище у суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (50:50) при 6,0мл/хвилин як елюент.

Енантіомер А ("ранішні" фракції)

Вихід: 0,019г білого твердого продукту

Хіральна хроматографія (Chiralpak AD-H (0,45см ID×25см л) при 0,43мл/хвилин суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (50:50))

Час утримання: 10,4 хвилин

Оптична чистота: 99,9% е.н (нема енантіомеру В)

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,60 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,82 (m затемнено синглетом води, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, J=8Гц.), 7,44 (d, 2H, J=8Гц.), 7,50 (m, 1H), 7,54 (d, 2H; >8Гц.) та 7,82 (m, 1H)млн⁻¹.

Енантіомер В ("пізніші" фракції)

Вихід: 0,018г білого твердого продукту

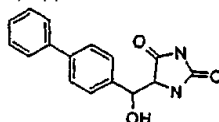
Хіральна хроматографія (Chiralpak AD-H (0,45см ID×25см л) при 0,43мл/хвилин суміші абсолютний етанол/ізо-гексан (50:50))

Час утримання: 14,8 хвилин

Оптична чистота: 99,6% е.н (представлено 0,20% енантіомеру А)

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,60 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,82 (m затемнено синглетом води, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, J=8Гц.), 7,44 (d, 2H, J=8Гц.), 7,50 (m, 1H), 7,54 (d, 2H; J=8Гц.) та 7,82 (m, 1H)млн⁻¹.

5-(Дифеніл-4-іл-гідрокси-метил)-імідазолідин-2,4-діон.



Хроматографічне розділення:

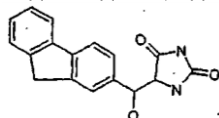
Розділення проводили на системі Gilson BEXP (колонка: Chiralpak AD, 2,0×25см. Розчинник: ізогексан/ЕтОН =25/75. Потік=6,0мл/хвилин. УФ=254нм. об'єм=3,0мл). 24мг рацемічного матеріалу розчиняли у 24мл суміші ізогексан/ЕтОН =25/75. Два енантіомери з Rt=17,72 хвилин та 20,47 хвилин збирали та розчинник видаляли випарюванням. Аналізовано на енантіомерну чистоту з використанням системи Gilson BEXP (колонка: Chiralpak AD, 0,46×25см. Розчинник: ізогексан/ЕтОН =25/75.

Потік=0,5мл/хвилин. УФ=254нм). Швидший енантіомер: 9мг, Rt=10,12 хвилин, ен=99,9%. Повільніший енантіомер: 7мг, Rt=11,78 хвилин, ен=99,2%.

Приклад 12

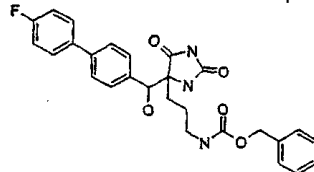
Наступні сполуки отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 1.

5-[(9H-Флуорен-2-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон



МС-XIAT m/z: 277 [M⁺-H₂O]

(3-[4'-(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-пропіл-карбамової кислоти бензиловий естер



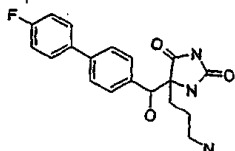
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,20 (1H, s);

8,53 (1H, d, J=4,01Гц.); 8,01 (1H, s); 7,69 (2H, m); 7,56 (2H, d, J=8,39Гц.), 7,30 (9H, m), 5,90 (1H, d, J=4,20Гц.), 4,99 (2H, s) 4,64 (1H, d, J=4,20Гц.); 2,98(2H, m), 1,97 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,42 (1H, m), 1,22 (1H, m).

МС-ХІАТ m/z: 492,2 [МН⁺].

5-(3-Аміно-пропіл)-5-[(4'-флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-імідазолідин-2,4-діон

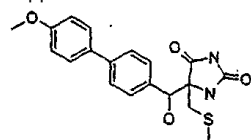
Отримано з вищенаведеного бензилового естеру (3-{4-[(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл}-пропіл)-карбамової кислоти стандартним способом, що відомий фахівцям.



МС-ХІАТ m/z: 358,1 [МН⁺]

5-[Гідрокси-(4'-метокси-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано з 4'-метокси-дифеніл-4-карбальдегіду (Таблиця 3, Спосіб В) та 5-метилсульфанілметил-імідазолідин-2,4-діону (Таблиця 2, Спосіб А) згідно зі способом С, Приклад 1.

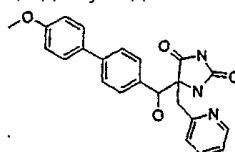


¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,25 (1H, s); 8,76 (1H, s); 7,59 (2H, d, J=8,77Гц.), 7,53(2H, d, J=8,20Гц.); 7,31 (2H, d, J=8,20Гц.); 6,99 (2H, d, J=8,77Гц.); 5,98 (1H, d, J=4,20Гц.); 4,71 (1H, d, J=4,01Гц.); 3,77 (3H, s); 3,76 (1H, d, J=14,31Гц), 9,2,92 (1H, d, J=14,31Гц); 2,71 (3H, s).

МС-ХІАТ m/z: 373,1 [МН⁺].

5-[Гідрокси-(4'-метокси-дифеніл-4-іл)-метил]-5-піридин-2-ілметил-імідазолідин-2,4-діон

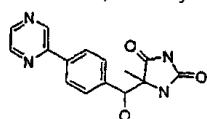
Отримано з 4'-метокси-дифеніл-4-карбальдегіду (Таблиця 3, Спосіб В) та комерційно доступного 5-піридин-2-ілметил-імідазолідин-2,4-діону згідно зі способом С, Приклад 1.



¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 10,00 (1H, s); 8,53 (1H, d, J=4,01Гц.); 8,73 (1H, s.); 7,91 (1H, s); 7,58 (2H, m); 7,53 (2H, m); 7,38 (4H, m), 7,00 (2H, m), 6,71 (1H, s) 4,81 (1H, s); 3,48(2H, m)

МС-ХІАТ m/z: 404,3 [МН⁺]

5-[Гідрокси-(4-піразин-2-іл-феніл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон Отримано з комерційно доступних 4-піразин-2-іл-бензальдегду та 5-метил-гідантоїну згідно зі способом С, Приклад 1.



5-(3-[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-1-гідрокси-пропіл)-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

МС-ХІАТ m/z: 299 [МН⁺].

3-[4-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-пропан-1-ол

3-(4-Гідроксифеніл)-пропанол (768,5, 5,05ммоль), 2,5-дихлор-піридин (934,8мг, 6,32ммоль), карбонат цезію (2,48г, 7,60ммоль) змішували у N-метил-піролідоні (10мл) перемішували та гріли (100°C) протягом 20 годин. Колбу охолоджували та вміст розподіляли між етилацетатом (100мл), ди-трет-бутиловим етером (100мл) та водою (300мл). Органічну фазу промивали водою (3×30мл). Випарювання дало сиру потрібну сполуку (1,502г, 5,70ммоль) як жовте масло у 113% виходом. Чистий згідно з ТШХ-аналізом.

МС-ХІАТ m/z: 264 [МН⁺]

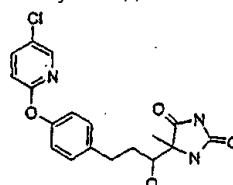
3-[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-пропіональдегід

3-[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-пропан-1-ол (267мг, 1,0ммоль) та хлорхромат піридинію (302мг, 1,4ммоль) перемішували у дихлорметані (20мл, сушили молекулярними ситами) протягом 2 годин. Флеш-хроматографія (SiO₂, дихлорметан/метанол: градієнт до 100/5) дали потрібну сполуку (169мг, 0,65ммоль) як масло з виходом 65%.

МС-ХІАТ m/z: 262 [МН⁺]

5-{3-[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-1-гідрокси-пропіл}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

3-[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-пропіональдегід та комерційно доступний 5-метил-гідантоїн використовували для синтезу потрібної сполуки згідно зі способом С, Приклад 1.



МС-ХІАТ m/z: 376,0 [МН⁺]

5-{[4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

4-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-бензальдегід 4-Гідрокси-бензальдегід (620,9мг, 5,08ммоль), карбонат цезію (2,6г, 7,98ммоль) та 2,5-дихлорпіридин (947мг, 6,40ммоль) змішували у N-метил-піролідоні (10мл) перемішували та гріли (75°C) протягом 16 годин. МС-ЕІ аналіз показав утворення продукту у невеликій кількості. Наступна реакція при підвищеній температурі (150°C) протягом додаткових 6 годин давала збільшене утворення продукту Колбу охолоджували та вміст розподіляли між етилацетатом (100мл), етером (100мл) та водою (200мл). Органічну фазу промивали водою (3×30мл). Випарювання та флеш-хроматографія (SiO₂, дихлорметан/метанол: градієнт до 100/4) дали 4-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-бензальдегід (181мг, 0,77ммоль) з виходом 15,2%.

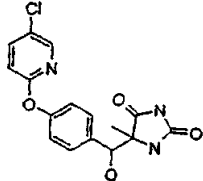
¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 59,98 (1H, s); 8,27 (1H, d); 8,04 (1H, dd); 7,97 (2H, d); 7,35 (2H, d); 7,23 (1H, d).

МС-ХІАТ m/z: 234 [МН⁺].

5-{[4-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-феніл]-гідрокси-метил}-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

4-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-бензальдегід та комерційно доступний 5-метил-гідантоїн викорис-

товували для синтезу потрібної сполуки згідно зі способом С, Приклад 1.

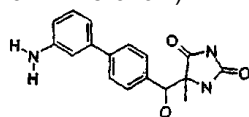


МС-XIAT m/z: 348 [МН⁺].

Приклад 13

5-[(3'-Аміно-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон

Отримано з 5-[Гідрокси-(3'-нітро-дифеніл-4-іл)-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діону, описаного у прикладі 8 стандартними способами синтезу, що добре відомі фахівцям (каталізоване Pd (0) гідрювання в етанолі).



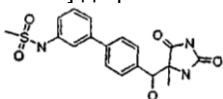
МС-XIAT m/z: 312,1 [МН⁺]

Приклад 14

Наступні сполуки отримано за тим же протоколом, що використаний для синтезу N-{4-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-метансульфонамід, описаного нижче.

N-{4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксонімідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-метансульфонамід

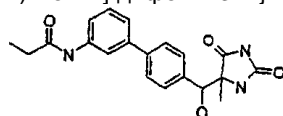
Метансульфонілхлорид (10мкл, 0,165ммоль) додавали краплями до розчин 5-[(3'-Аміно-дифеніл-4-іл)-гідрокси-метил]-5-метил-імідазолідин-2,4-діон (41мг, 0,732ммоль) у піридин (1мл). Утворену суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Вод (15мл) додавали та водну суміш екстрагували EtOAc (3×10мл). Комбіновані EtOAc-екстракти сушили сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском, отримавши сирий продукт. Препаративна ВЕРХ на колонці Chromasil C18, з сумішшю ацетонітрил/вода (0,1% трифлуороцтова кислота), дали 40мг (80% виходу) потрібної сполуки N-{4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-метансульфонамід.



¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,17 (1H, s); 9,79 (1H, s); 8,70 (1H, s); 7,57(2H, d, J=8,39Гц.); 7,40 (5H, m); 7,79 (1H, m); 7,25 (2H, d, J=8,39Гц.); 7,20 (1H, m); 5,92 (1H, m); 4,65 (1H, s); 3,01 (3H, s); 1,42 (3H, s.).

МС-XIAT m/z: 390,1 [МН⁺].

N-{4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-пропіонат

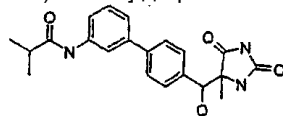


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,17 (1H, s); 9,90 (1H, s); 8,09 (1H, s.); 7,90 (1H, s); 7,51 (3H, m); 7,32 (4H, m); 5,92 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,65 (1H, d, J=4,39Гц.); 2,32 (1H, q, J=7,44Гц.); 1,42(3H,

s); 1,08(3H, t, J=7,53Гц.).

МС-XIAT m/z: 368,1 [МН⁺]

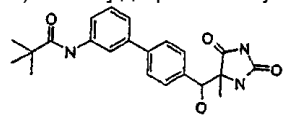
N-{4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-ізобутиламід



¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (1H, s); 9,87 (1H, s); 8,09 (1H, s.); 7,92 (1H, s); 7,52 (3H, m); 7,33 (4H, m); 5,92 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,65 (1H, d, J=4,39Гц.); 2,59 (1H, m); 1,42(3H, s); 1,10 (6H, d, J=6,87Гц.).

МС-XIAT m/z: 382,1 [МН⁺].

N-{4'-[гідрокси-(4-метил-2,5-діоксо-імідазолін-4-іл)-метил]-дифеніл-3-іл}-2,2-диметилпропіонамід

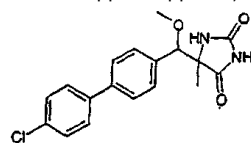


¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆): δ 10,15 (1H, s); 9,23 (1H, s); 8,09 (1H, s.); 7,93 (1H, s); 7,58 (3H, m); 7,33 (4H, m); 5,91 (1H, d, J=4,39Гц.); 4,65 (1H, d, J=4,39Гц.); 1,42 (3H, s); 1,22 (9H, s.).

МС-XIAT m/z: 396,2 [МН⁺].

Приклад 15

5-[(4'-Хлордифеніл-4-іл)метоксиметил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон



4-Хлор-4'-(2-нітропропеніл)дифеніл

4-(4-Хлорфеніл)бензальдегід (0,66г, 3,0ммоль), нітроетан (2мл), карбонат амонію (3,5г) та льодяну оцтову кислоту (1-7мл) перемішували під азотом при 82°C протягом 20 годин. Летючі речовини випарювали, жовтий залишок переносили у ефір та промивали однократно водою. Водну фазу відділяли та промивали однократно ефіром. Комбіновані органічні фази промивали водою та розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з діоксидом силіцію (3г) роторним випарюванням. Сухий залишок переносили на колонку з діоксидом силіцію. Елювання сумішшю етилацетат/н-гептан (1:20)-(1:8) дало 0,50г (61% виходу) потрібної сполуки як жовті кристали. Темп.пл. 113,8-114,3°C (нескоректовано).

ІЧ (ATR) ν 1647 (w), 1504 (str), 1484 (str), 1320 (v str), 812 (str) см⁻¹.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 2,50 (d, 3H, J=1Гц.), 7,44 (d, 2H, J=9Гц.), 7,52 (d, 2H, J=9Гц.), 7,55 (d, 2H, J=9Гц.), 7,65 (d, 2H, J=9Гц.) та 8,72 (br s, 1H)млн.⁻¹.

¹³C ЯМР(100МГц, CDCl₃) δ 14,2, 127,2, 128,2,129,7, 130,5, 131,5, 132,9, 134,7,138,7, 141,3 та 147,6млн.⁻¹.

4-Хлор-4'-О-метокси-2-нітропропіл)дифеніл

Суміш 4-хлор-4'-(2-нітропропеніл)дифеніл (0,39г, 1,3.ммоль), натрію метоксид (4,0ммоль; отримано свіжим з 0,091г натрію та сухого метанолу) та безводний 1,2-диметоксіетан (3,0мл) перемішували під азотом при 22°C протягом 3 годин, підкислювали 10% оцтовою кислотою у метанолі

(4мл), концентрували досуха роторним випарюванням та далі переносили в етилацетат та воду. Водну фазу відділяли та промивали раз етилацетатом. Комбіновані органічні фази промивали розсолон, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з діоксидом силіцію (3г) роторним випарюванням. Сухий залишок переносили на колонку з діоксидом силіцію. Елювання сумішшю дихлорметан/н-гептан (1:3)-(1:1) дало 0,40г (95% виходу) потрібної сполуки як білий твердий продукт.

IR (ATR) ν 1552 (v str), 1485 (str), 1092 (str), 814 (str) cm^{-1} .

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,30 (d, 1,3H, $J=7\text{Гц}$), 1,56 (d, 1,7H, $J=7\text{Гц}$), 3,22 (s, 1,2H), 3,32 (s, 1,8H), 4,56 (d, 1,2H, $J=10\text{Гц}$), 4,63 (m , 1,8H), 4,76 (m , 1,2H), 4,88 (d, 1,8 H, $J=5\text{Гц}$) та 7,38-7,62 (m 's, 8H) млн^{-1} .

^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ 13,0, 16,3, 57,0, 57,7, 83,5, 84,8, 86,9, 87,5, 127,3, 127,5, 128,3, 129,0, 129,7, 132,7, 133,7, 133,9, 135,7, 135,9, 138,7, 138,8, 140,4, 140,9 млн^{-1} (сигнали діастереомерів).

1-(4'-Хлордифеніл-4-іл)-1-метоксипропан-2-он
Суміш 4-хлор-4'-(1-метокси-2-нітропропіл)дифенілу (0,723г, 0,40ммоль), сухий дихлорметан (2,8мл) та дрібно розмелені молекулярні сита 3\AA (0,040г) під аргонном охолоджували на льодяній бані. Перрутентат тетрапропіламонію (0,770г, 0,48ммоль) додавали порціями у холодну перемішувачу суміш. Коли додавання завершували, льодяну баню видаляли та суміш перемішували при 22°C протягом 4,0 годин. Діетиловий етер (30мл) додавали та утворену темну суспензію фільтрували через броунмілерит. Прозорий фільтрат концентрували з діоксидом силіцію (4г) роторним випарюванням. Сухий залишок переносили на колонку з діоксидом силіцію. Елювання сумішшю дихлорметан/н-гептан (1:2)-(2:1) дало 0,052г (47% виходу) потрібної сполуки як білий твердий продукт.

IR (ATR) ν 1716 (v str), 1485 (str), 1093 cm^{-1} (v str).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 52,76 (s, 3H) 3,42 (s,

3H), 4,69 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, $J=9\text{Гц}$), 7,46 (d, 2H, $J=8\text{Гц}$), 7,51 (d, 2H, $J=9\text{Гц}$) та 7,56 (d, 2H, $J=8\text{Гц}$) млн^{-1} .

^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ 25,1, 57,3, 89,1, 127,2, 127,4, 128,2, 128,8, 133,5, 135,1, 138,8, 140,1 та 206,4 млн^{-1} .

5-[(4'-Хлордифеніл-4-іл)метоксиметил]-5-метилімідазолідин-2,4-діон

1-(4'-Хлордифеніл-4-іл)-1-метоксипропан-2-он (0,051г, 0,79ммоль), карбонат амонію (0,089г, 0,93ммоль), ціанід калію (0,025г, 0,37ммоль; ОБЕ-РЕЖНО!) та 50% етанол у воді (1,4мл) перемішували у герметичній колбі (4,5мл) при 87°C (температура масляної бані) протягом 19 годин. Розчинник випарювали, воду додавали до об'єму приблизно 20мл, рН доводили до 3 льодяною оцтовою кислотою та сирий продукт переносили у етилацетат (50мл). Органічну фазу промивали один раз розсолон, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували роторним випарюванням, отримавши 0,065г (100% виходу) потрібної сполуки як білий твердий продукт.

^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,06 (s, 2H), 1,43 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 4,33 (s, 0,7H), 4,34 (s, 0,3H), 7,30-7,75 (m 's, 8,7H), 8,24 (br s, 0,3H), 10,26 (br s, 0,3H) та 10,56 (br s, 0,7H) млн^{-1} .

^{13}C ЯМР (100МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 20,2, 21,7, 56,6, 57,0, 65,5, 66,2, 84,2, 34,9, 125,3, 126,7, 128,20, 128,22, 128,74, 128,76, 128,79, 128,9, 132,2, 135,3, 135,4, 138,2, 138,3, 138,3, 138,4, 156,1, 156,9, 175,9 та 177,1 млн^{-1} (сигнали діастереомерів).

Приклад 16

5-[Гідроксиль-хінолін-3-іл-феніл)-метил-імідазолідин-2,4-діон

Цю сполуку синтезували згідно з J. Org. Chem. 2001, 66,1500-1502 з комерційно доступного 3-бром-хіноліну та 5-[Гідрокси-(4-йод-феніл)-метил]-імідазолідин-2,4-діону, описаного вище.

МС-XIAT m/z : 348,2 [MH^+]

