



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81635 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/00

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/00

A61P 41/00

C07D 233/78 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 2,5-ДІОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ІЛАЦЕТАМІДИ ТА ЇХ АНАЛОГИ ЯК ІНГІБІТОРИ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ММП12

1

2

(21) а200501189

(22) 26.08.2003

(24) 25.01.2008

(86) PCT/SE2003/001328, 26.08.2003

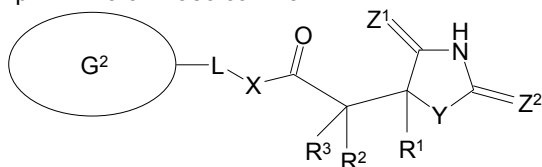
(31) 0202539-3

(32) 27.08.2002

(33) SE

(72) ГЕНРІКССОН КРІСТЕР, МУНК АФ  
РОЗЕНШЕЛЬД МАГНУС

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) EP 1191024 A1  
WO 0035886 A2(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично  
прийнятна сіль або сольват(I)  
деX представляє атом оксигену або групу NR<sup>4</sup>;

Y представляє NH;

Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> кожний представляє атом оксигену;R<sup>1</sup> представляє гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл;R<sup>2</sup> представляє гідроген;R<sup>3</sup> представляє гідроген;R<sup>4</sup> представляє гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл;L представляє -CH<sub>2</sub>C(O)-, абоL представляє C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкілну групу, що необов'язково переривається або закінчується принаймні одним атомом O, або L представляє C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілну або метилC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілну групу, кожна із зазначених груп необов'язково заміщена принаймні одним замісником, вибраним із групи: гідроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси; або L представляє C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>алкіленовий ланцюг, кінці якого приєднані до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі G<sup>2</sup> з утворенням кільця;G<sup>2</sup> представляє насичену або ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, яка може містити принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфору, кільцева система є необов'язково заміщеною принаймні одним замісником, вибраним із групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл та групи формули (II)

(II)

M представляє зв'язок або -O-, або -C≡C-;

G<sup>3</sup> представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, яка може містити принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфору, кільцева система є необов'язково заміщеною принаймні одним замісником, вибраним із групи:

(13) C2

(11) 81635

(19) UA

галоген, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_6$ алкіл (необов'язково заміщений ціано),  $C_1$ - $C_6$ алкоксил (необов'язково заміщений одним або більше атомами галогену), - $S(O)_1C_1$ - $C_6$ алкіл де  $t$  дорівнює 0, 1 або 2,  $C_1$ - $C_6$ алкілкарбоніл(аміно),  $C_1$ - $C_6$ алкілкарбоніл, феніл та бензилокси.

2. Сполука за п. 1, де  $X$  представляє групу  $NR^4$ .

3. Сполука за п. 2, де  $R^4$  представляє гідроген.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де  $L$  представляє  $C_2$ - $C_4$ алкільну групу, що необов'язково переривається або закінчується одним або двома атомами  $O$ , або  $L$  представляє  $C_3$ - $C_6$ циклоалкільну або метил $C_3$ - $C_6$ циклоалкільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи:

гідроксил,  $C_1$ - $C_4$ алкіл та  $C_1$ - $C_4$ алкоксил.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де  $L$  представляє  $C_3$ - $C_4$ алкіленовий ланцюг, кінці якого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця.

6. Сполука за п. 5, в якій 5-10-членна кільцева система  $G^2$  представляє феніл.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де в  $G^2$  насичену або ненасичену 5-10-членну кільцеву систему вибрано з фенілу, тіонілу та індолілу.

8. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де в  $G^3$  ненасичену 5-10-членну кільцеву систему вибрано з фенілу, нафтилу, бензофуранілу, бензотієнілу, бензодіоксолілу, хінолінілу, 2,3-дигідробензофуранілу, тієнілу, піролілу, уранілу та пірідинілу.

9. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи, що включає:

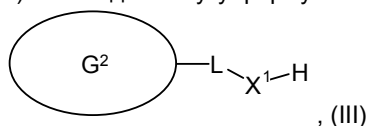
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуорбіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
N-(2-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-фенілциклопропіл)ацетамід,  
N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-(2-біфеніл-4-ілетил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(7-метил-1H-індол-3-іл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-феноксифеніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-флуорфеніл)етил]ацетамід,  
N-[2-(4-бромфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(2,4-дихлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4'-бензилоксибіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-3-ілфеніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-2-ілфеніл)етил]ацетамід,  
N-[2-(4'-хлорбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метилсульфанілбіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-нітробіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метилбіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
N-[2-(3'-ацетиламінбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-нафталін-2-ілфеніл)етил]ацетамід,  
N-[2-(3',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метилбіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
N-[2-(4-бензофуран-2-ілфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метоксибіфеніл-4-іл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-[1,1',4'1'']терфеніл-4-ілетил)ацетамід,  
N-[2-(4'-ацетилбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4-бензо[*b*]тіофен-2-ілфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4'-ціанометилбіфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-піридин-3-ілфеніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-(1H-пірол-2-іл)феніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-3-ілфеніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-2-ілфеніл)етил]ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-тіофен-2-ілетил)ацетамід,  
N-[2-(4-трет-бутилфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4-хлорфеніл)-1-метилетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[(1-(4-хлорфеніл)циклопропіл)метил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4-хлорфеніл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4'-ціано-1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4'-флуор-1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-1,1'-біфеніл-4-іл)пропіл]ацетамід,  
N[(1S,2R)-2-(4'-метоксибіфеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N[(1S,2R)-2-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N[(1S,2R)-2-(4'-ацетилбіфеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[(1S,2R)-2-(4'-(ацетиламіно)біфеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
N-[2-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

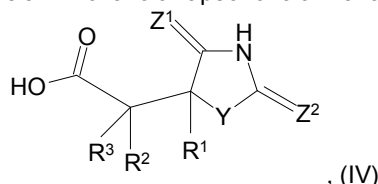


N-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[5-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[5-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[5-[3-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]ацетамід,  
 N-[5-(3,4-диметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[5-(4-ціано-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(4-трифлуорметил)фенокси]феніл]етил]ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(4-метоксифенокси)феніл]етил]ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(4-трифлуорметокси)фенокси]феніл]етил]ацетамід,  
 N-[2-[4-(4-хлорфенокси)феніл]етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[2-[4-(4-ацетилфенокси)феніл]етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(піридин-3-ілокси)феніл]етил]ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-[(6-метоксипіридин-3-іл)окси]феніл]етил]ацетамід,  
 N-[2-[4-(4-ціанофенокси)феніл]етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(4-метилфенокси)феніл]етил]ацетамід,  
 2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(4-флуорфенокси)феніл]етил]ацетамід,  
 N-(2-біфеніл-4-іл-2-гідроксіетил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)-2-метоксіетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 N-[2-(1,1'-біфеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метилацетамід,

2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фенілетинілпіридин-1-іл)етил]ацетамід,  
 N-[2-[(4-бромбензил)оксі]етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,  
 2-(1,1'-біфеніл-4-іл)-2-оксоетил(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетат,  
 та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.  
 10. Спосіб отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як визначено у п. 1, який полягає в тому, що піддають а) взаємодії сполуку формули



де X представляє атом оксигену або групу NR<sup>4</sup>, а L, G<sup>2</sup> та R<sup>4</sup> є такими, як визначено у формулі (I), з активованою карбоною кислотою формули



де Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> є такими, як визначено у формулі (I);

та необов'язково після (а) перетворюють у фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват за будь-яким із пп. 1-9 у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

12. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату за будь-яким із пп. 1-9 у виробництві медикаменту для застосування при лікуванні обструктивного захворювання дихальних шляхів.

13. Застосування за п. 12, де обструктивним захворюванням дихальних шляхів є астма або хронічне обструктивне захворювання легенів.

Представлений винахід стосується нових сполук, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, які їх містять та їх застосування у терапії.

Металопротеїнази є надродиною протеїназ (ферментів), чиє число в останні роки різко зросло. Засновуючись на структурному та функціональному аналізі, ці ферменти класифіковані на родини та підродини, як описано в [N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6]. Приклади металопротеїназ охоплюють матричні металопротеїнази (MMP) як-то колагенази (MMP1, MMP3, MMP13), желатинази (MMP2, MMP9), стромелізини (MMP3, MMP10, MMP11), матрилізин (MMP7), металоеластазу (MMP12), енамелізин (MMP19), МТ-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); репролізин, адамалізин або родина МДС, котра охоплюють секретази та шедази, як-то TNF-

конвертуючі ферменти (ADAM 10 та TACE); родина астацину, котра охоплює ферменти, як-то проколагенперетворюючі про-теїнази (PCP); та інші металопротеїнази, як-то агреканаз, родина ендотелінперетворюючих ферментів та родина ангіотензинперетворюючих ферментів.

Вважають, що металопротеїнази важливі у гіперволеїї процесів фізіологічних хвороб, що охоплюють реконструкцію тканин, як-то розвиток ембріона, формування кісток та трансформація протягом менструації. Це базується на здатності металопротеїназ розщеплювати матриці багатьох субстратів, як-то колагену, протеоглікану та фібронектину. Також вважають, що металопротеїнази важливі у процесингу або секреції біологічно важливих клітинних медіаторів, як-то фактору некрозу пухлин (ФНП); та післятранс-ляційному протеолізного процесингу

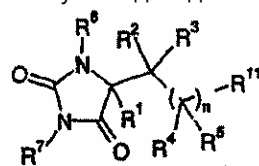
або скиданні біологічно важливих мембранних білків, як-то IgE-рецептору низької спорідненості CD23 (для більше повного переліку дивись [N. M. Hooper et al., (1997) BioChem J. 321:265-279]).

Металопротеїнази пов'язані з багатьма хворобами або станами. Інгибування активності однієї або більше металопротеїназ повинно бути корисним у цих хворобах або станах, наприклад: у різних запальних та алергічних хворобах, як-то, запаленні суглобів (особливо у ревматоїдному артриті, остеоартриті та подагрі), запаленні шлунково-кишкового тракту (особливо запальних хворобах кишок, виразковому коліті та гастриті), запаленні шкіри (особливо, псоріазі, екземі, дерматиті); у метастазі або інвазії пухлин; у хворобі, пов'язаній з неконтрольованою деградацією екстрацелюлярної матриці, як-то остеоартриті; у резорбції кістки (як-то остеопорозі та хворобі Педжета); у хворобах, пов'язаних з аберантним ангиогенезом; посиленою трансформацією колагену, пов'язаною з діабетом, періодонтальною хворобою (як-то гінгівітом), корнеальною виразкою, виразкою шкіри, післяопераційними станами (як-то анастомозом ободової кишки) та опіком шкіри; демієлінізуючими хворобами центральної та периферичної нервової систем (як-то розсіяним склерозом); хворобою Альцгеймера; трансформація екстрацелюлярної матриці, що спостерігають у серцево-судинних хворобах, як-то рестенозі та атеросклерозі; астмі; риніті; та хронічних обструктивних хворобах легенів (COPD).

Відома також як еластаза або металоеластаза макрофагу MMP12 була спочатку клонована Shapiro et al [1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664] у миші та тією ж групою - у людині у 1995. MMP12 преференційно експресується у активованих макрофагах, і було показано, що вона секретується із альвеолярних макрофагів курців [Shapiro et al, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824], а також із пінних клітин атеросклеротичних ушкоджень [Matsumoto et al, 1998, Am J Pathol 153: 109]. Мишача модель COPD базується на уведенні мишам сигаретного диму протягом 6 місяців, по дві сигарети на добу - 6 днів на тиждень, після цього у диких мишей розвивалася емфізема легенів. Коли покаутних стосовно MMP12 мишей у цій моделі тестували, у них виявили ознак емфіземи, що чітко вказує, 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 у Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38]. Нещодавно відкрили, що паління посилює інфільтрацію макрофагу та експресію похідної від макрофагу MMP-12 у бляшках Кангаварі сонної артерії людини [Matetky S, Fishbein MC et al, Circulation 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

Відомий ряд інгібіторів металопротеїназ (дивись, наприклад, огляди інгібіторів MMP [Beckett R.P. та Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282, та Whittaker M. et al, 1999, Chem Reviews 99(9):2735-2776]).

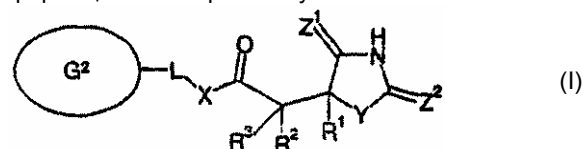
Опублікована [міжнародна патентна заявка WO 02/096426 (Bristol-Myers Squibb Company)] описує похідні гідантоїну формули



дезамісники  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^{11}$  широко визначені. Названі похідні, взагалі, діють, як інгібітори металопротеїназ, зокрема, TACE, MMP та/або агрегінази, хоча у заявці відсутні дані про біологічну активність.

Ми знайшли новий клас сполук, що є потужними та селективними інгібіторами MMP 12 та мають бажані профілі активності, зокрема вони є високо селективними інгібіторами MMP12 у порівнянні з, наприклад, MMP14, MMP19 та TACE.

Тому згідно з представленим винаходом запропоновано сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват



де

X представляє атом оксигену або групу  $NR^4$  або  $CH_2$ ;

Y представляє NN або N-метил;

$Z^1$  та  $Z^2$ , кожний незалежно, представляють атом оксигену або сульфур, за умови, що принаймні один із  $Z^1$  та  $Z^2$  представляє атом оксигену;

$R^1$  представляє гідроген або його вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$ -алкіл та насичена або ненасичена 3-10ти-членна кільцева система, котра містить принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфур, кожна група, як варіант, заміщена принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, гідроксил, ціано, карбоксил,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкілкарбоніл(окси),  $-S(O)_mC_1$ - $C_6$ алкіл, де m дорівнює 0, 1 або 2,  $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоніламіно,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбоніл(аміно), бен-зилокси та насичене або ненасичене 5-6-членне кільце, котре може містити принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфур, кільце в свою чергу, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, гідроксил, оксо (=O), карбоксил, ціано,  $C_1$ - $C_6$ алкіл,  $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбоніл та  $C_1$ - $C_6$ гідроксіалкіл,

$R^2$  представляє гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, а

$R^3$  представляє гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, або

$R^1$  та  $R^2$  разом з атомами карбону, до котрих вони приєднані, утворюють насичене 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфур, а  $R^3$  визначено вище, або

$R^2$  та  $R^3$  разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, а  $R^1$  визначено вище:

$R^4$  представляє гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$  кожний незалежно, представляють гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, як варіант, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: гідроксил, галоген та  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

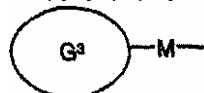
$L$  представляє  $-CH_2C(O)-$  або  $-C(O)CH_2-$ , або

$L$  представляє  $C_2$ - $C_6$ алкіл або  $C_2$ - $C_6$ алкініл, як варіант, перерваний або закінчений принаймні одною складовою, вибраною з групи:  $O$ ,  $NH$ ,  $S$ ,  $SO_2$  та  $C(O)$ , або  $L$  представляє  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл, метил- $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілметил, кожна з перерахованих груп, як варіант, заміщена принаймні одним замісником, вибраним з групи: гідроксил, галоген,  $C_1$ - $C_4$ алкіл,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкіл,  $C_1$ - $C_4$ алкокси та  $C_1$ - $C_4$ алогеналкокси, або

$L$  представляє  $C_3$ - $C_4$ алкієнобій ланцюг, юнці якого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця;

$G^2$  представляє ненасичену або ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра може містити принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена принаймні одним замісником, вибраним, з групи: галоген, гідроксил, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_6$ алкіл (як варіант заміщений одним або більше ціано, галогеном, гідроксилом та метоксилом),  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_1$ - $C_6$ алкоксил (як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену),  $-S(O)_p$   $C_1$ - $C_6$ алкіл, де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2,

$C_1$ - $C_6$ алкілкарбоніл(аміно),  $C_1$ - $C_6$ алкілкарбонілокси, феніл, бензилокси,  $-NR^9R^{10}$  та групу формули



(II)

$R^9$  та  $R^{10}$ , кожний незалежно, представляють гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, як варіант, заміщений принаймні одним замісником, вибраним, з групи: гідроксил, галоген та  $C_1$ - $C_6$ алкоксил;

$M$  представляє зв'язок або  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2O-$  або  $-OCH_2-$ ;

$G^3$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра містить принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена принаймні одним замісником, вибраним, з групи: галоген, гідроксил, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_6$ алкіл (як варіант заміщений одним або більше ціано, галогеном, гідроксилом та метоксилом),  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_1$ - $C_6$ алкоксил (як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену),  $-S(O)_p$   $C_1$ - $C_6$ алкіл де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2,

$C_1$ - $C_6$ алкілкарбоніл(аміно),  $C_1$ - $C_6$ алкілкарбонілокси, феніл, бензилокси та  $-NR^{11}R^{12}$  а

$R^{11}$  та  $R^{12}$ , кожна незалежно, представляють гідроген або  $C_1$ - $C_6$ алкіл, як варіант, заміщений

принаймні одним замісником, вибраним, з групи: гідроксил, галоген та  $C_1$ - $C_6$ алкокси.

У контексті представленого опису, якщо не обумовлено інше, замісники - алкіл, алкеніл або алкініл або алкільна складова у заміснику можуть бути лінійними або розгалуженими. Замісник, галогеналкіл або галогеналкоксил, містить принаймні один атом галогену, наприклад один, два, три або чотири атоми галогену. Гідроксіалкільний замісник містить одну або більше гідроксильних груп, але переважно, містить одну або дві гідроксильні групи. Коли  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^2$  та  $R^3$ , утворюють кільце, слід розуміти, що кільце може містити не більше одного гетероатому. У визначенні  $R^1$  треба відмітити, що кожна із насичених або ненасичених 3-10-членних кільцевих систем та насичених або ненасичених 5-6-членних кілець можуть мати аліциклічні або ароматичні властивості. Аналогічні пояснення застосовні до насичених або ненасичених 5-10-членних кільцевих систем у визначенні  $D^2$ . Ненасичена кільцева система буде частково або повністю ненасиченою. Коли  $L$  представляє  $C_2$ - $C_6$ алкіл або  $C_2$ - $C_6$ алкініл, як варіант, перервані або закінчені більше ніж одною складовою (наприклад, двома складовими), вибраними з групи:  $O$ ,  $NH$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$  та  $C(O)$ , у деяких випадках можливо, що дві складові є суміжними один до іншого, але інші складові повинні бути розділеними одним або більше атомами карбону. Наприклад, якщо для  $C(O)$  або  $SO_2$  та  $NH$  прийнятно бути суміжними один до іншого, комбінації, як-то  $NH-NH$ ,  $NH-O$ ,  $O-O$ ,  $O-SO$ ,  $O-SO_2$ ,  $SO-SO$ ,  $SO_2-SO_2$  і так далі, небажані. Фахівці повинні знати, які складові можна розмістити поряд.

У втіленні винаходу,  $X$  представляє атом кисню або групу  $NR^4$ , де  $R^4$  представляє гідроген або  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл (наприклад метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, ізобутил, трет-бутил,  $n$ -пентил або  $n$ -гексил).

У іншому втіленні винаходу,  $X$  представляє  $NH$  або  $N$ -метил. у подальшому втіленні,  $X$  представляє  $NH$ .

У одному втіленні,  $Z^1$  та  $Z^2$  представляють атом кисню.

У втіленні винаходу,  $R^1$  представляє гідроген або його вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл (наприклад метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, ізобутил, трет-бутил,  $n$ -пентил або  $n$ -гексил) та насичену або ненасичену 3-10-членну кільцеву систему, котра містить принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно) вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, кожна група, як варіант, заміщена принаймні одним замісником (наприклад один, два, три або чотири замісники незалежно), вибраним з групи: галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод), гідроксил, ціано, карбоксил,  $-NR^5R^6$ ,  $-CONR^7R^8$ ,  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ алкіл (наприклад метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, ізобутил, трет-бутил,  $n$ -пентил або  $n$ -гексил),  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ - $C_4$ алкокси (наприклад метокси, етокси,  $n$ -пропокси або  $n$ -бутокси),  $C_1$ - $C_6$ , переважно  $C_1$ -

С<sub>4</sub>алкілкарбоніл(окси) (наприклад метилкарбоніл(окси), етилкарбоніл(окси), н-пропілкарбоніл(окси), ізопропілкарбоніл(окси), н-бутилкарбоніл(окси), н-пентилкарбоніл(окси) або н-гексилкарбоніл(окси)), -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, переважно С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл де m дорівнює 0,1 або 2 (наприклад метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, метилсульфоніл або етилсульфоніл), С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілсульфоніламін (наприклад метилсульфоніламін, етилсульфоніламін, н-пропілсульфоніламін, ізопропілсульфонуіаміно, н-бутилсульфоніламін, н-пентилсульфоніламін або н-гексилсульфоніламін), С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксикарбоніл(аміно) (наприклад метоксикарбоніл(аміно), етоксикарбоніламіно), н-пропоксикарбоніл(аміно) або н-бутоксикарбоніл(аміно)), бензилокси та насичене або ненасичене 5-6-членне кільце, котре може містити принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно), вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, кільце в свою чергу, як варіант, заміщене принаймні одним замісником (наприклад одним, двома або трьома замісниками незалежно), вибраним з групи: галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод), гідроксил, оксо, карбоксил, ціано, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксикарбоніл (наприклад метоксикарбоніл або етоксикарбоніл) та С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>, гідроксіалкіл (наприклад -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH або -CH(OH)CH<sub>3</sub>);

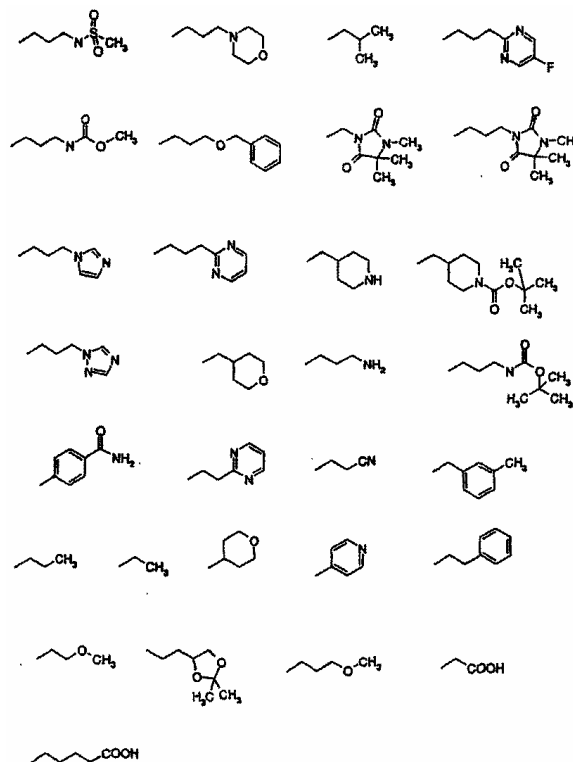
R<sup>2</sup> представляє гідроген або С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил); та R<sup>3</sup> представляє гідроген або С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>, переважно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил).

Приклади насичених або ненасичених 3-10-членних кільцевих систем, які можна застосовувати, котрі можуть бути моноциклічними або поліциклічними (наприклад, біциклічними), де об'єднано два або більше кілець, містять один або більше (у будь-якій комбінації) циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2,2,1]гептил, циклопентеніл, циклогексеніл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, бензодіоксоліл, хінолініл, 2,3-дигідробензофураніл, тетрагідропіраніл, піразоліл, піразиніл, тіазолідиніл, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, піридазиніл, тіадіазоліл, піроліл, фураніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, піримідиніл, бензімідазоліл, тріазоліл, тетразоліл та піридиніл. Переважні кільцеві системи охоплюють феніл, піридиніл та тетрагідропіраніл.

Приклади насичених або ненасичених 5-6-членних кільцевих замісників у R<sup>1</sup> охоплюють циклопентил, циклогексил, феніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл,

тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, піразоліл, піразиніл, піридазиніл, тіазолідиніл, тієніл, ізоксазоліл, піримідиніл, тіадіазоліл, піроліл, фураніл, тіазоліл, імідазоліл, тріазоліл, тетразоліл та піридиніл. Переважні кільця охоплюють морфолініл, піримідиніл, феніл, імідазоліл, піперидиніл, тетрагідропіраніл та тріазоліл.

Конкретні позначення R<sup>1</sup> охоплюють наступне:



У іншому втіленні винаходу, R представляє гідроген або групу, вибрану з групи: С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл та насичена або ненасичена 5-10-членна кільцева система, котре містить принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно), вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, кожна група, як варіант, заміщена принаймні одним замісником (наприклад одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно), вибраним з групи: галоген, гідроксил, ціано, карбоксил, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілкарбоніл(окси), -S(O)<sub>m</sub>C<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл, де m дорівнює 0, 1, або 2, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілсульфоніламіно, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксикарбоніл(аміно), бензилокси та насичене або ненасичене 5-6-членне кільце, котре може містити принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми, незалежно), вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, кільце в свою чергу, як варіант, заміщене принаймні одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно), вибраним з групи: галоген, гідроксил, оксо, карбоксил, ціано, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкоксикарбоніл та С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>гідроксіалкіл;

R<sup>2</sup> представляє гідроген або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл; та R<sup>3</sup> представляє гідроген або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл.

Крім того у іншому втіленні,  $R^1$  представляє гідроген або  $C_1$ - $C_4$ алкіл, особливо метил;

$R^2$  представляє гідроген; та  $R^3$  представляє гідроген.

Альтернативно,  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомами карбону, до котрих вони приєднані, утворюють насичене 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, кільцевий гетероатом, вибраний із нітрогену, оксигену та сульфуру, (наприклад циклопентил, циклогексил, піролідиніл, піперидиніл, 3 тетрагідрофураніл або тетрагідротіофеніл), та R визначено вище.

Як подальшу альтернативу,  $R^1$  та  $R^2$  разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють насичене 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру (наприклад циклопентил, циклогексил, піролідиніл, піперидиніл, тетрагідрофураніл або тетрагідротіофеніл), та R визначено вище.

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , кожна незалежно, представляють гідроген або  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), як варіант, заміщений принаймні одним замісником (наприклад одним, двома або трьома замісниками, незалежно), вибраним з групи: гідроксил, галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод) та  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкокси (наприклад метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси).

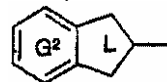
У втіленні винаходу,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , кожна незалежно, представляє гідроген або  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл. У іншому втіленні  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , кожна незалежно, представляє гідроген.

L представляє  $-CH_2C(O)-$  або  $-C(O)CH_2-$ , або

L представляє  $C_2$ - $C_6$ , переважно,  $C_2$ - $C_4$ алкілну або  $C_2$ - $C_6$ , переважно,  $C_2$ - $C_4$ алкілніну групу, як варіант, перервану або закінчену принаймні одною складовою (наприклад, одною або двома складовими, незалежно), вибраним з групи: O, NH, S, SO,  $SO_2$  та C(O) (наприклад,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$ ,  $-O-(CH_2)_3-NH-$ ,  $-NH-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)_2-C(O)-$ ,  $-C(O)-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-O-CH_2-$  або  $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ , або L представляє  $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл (циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), метил $C_3$ - $C_6$ циклоалкіл (наприклад метилциклопропіл) або  $C_3$ - $C_6$ циклоалкілметил (наприклад циклопропілметил), кожна з перерахованих груп, як варіант, заміщена принаймні одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно), вибраним з групи: гідроксил, галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод),  $C_1$ - $C_4$ , переважно,  $C_1$ - $C_2$ алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил або т-бутил),  $C_1$ - $C_4$ , переважно,  $C_1$ - $C_2$ , галогеналкіл (наприклад трифлуорметил або пентафлуоретил),  $C_1$ - $C_4$  переважно,  $C_1$ - $C_2$ алкокси (наприклад метокси або етокси) та  $C_1$ - $C_4$ , переважно,  $C_1$ - $C_2$ , галогеналкокси (наприклад трифлуорметокси) (як-то  $-CH_2OCH(R)CH_2NH-$  або  $-NHCH_2CH(R)OCH_2-$ , де R представляє метил, гідроксил або метоксил,  $-CH(CH_3)-CH(OH)-$ ,  $-$

$CH(OH)-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2CH(OH)-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(OCH_3)-$  або  $-CH(OCH_3)CH_2-$ , або

L представляє ланцюг  $C_3$ - $C_4$ алкілену, кінці котрого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця (наприклад, якщо  $G^2$  представляє незаміщений феніл, та L представляє ланцюг  $C_3$ алкілену,  $G^2$  та L разом утворюють 2,3-дигідроінден-2-іл, що має структуру:



У втіленні винаходу, читаючи зліва направо у формулі (I),

L представляє  $-C(O)CH_2-$ , або

L представляє  $C_2$ - $C_4$ алкіл, як варіант, перерваний або закінчений атомом оксигену, циклопропілом або циклопропілметилом, кожний із котрих, як варіант, заміщено одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи: гідроксил, галоген, метил, трифлуорметил, метокси та трифлуорметокси, або

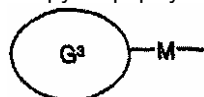
L представляє ланцюг  $C_3$ - $C_4$ алкілену, кінці котрого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця.

У подальшому втіленні винаходу, L представляє, читаючи зліва направо у формулі (I))  $-C(O)CH_2-$ ;  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(OH)-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$ ,  $-CH(OCH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2-O-(CH_2)_2$ , циклопропіл, циклопропілметил, або L представляє  $C_3$ - $C_4$ алкілен, кінці котрого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-10-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця.

$G^2$  представляє ненасичену або ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра може містити принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно), вибраний з нітрогену, оксигену та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена, принаймні одним замісником (наприклад одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно), вибраним з групи: галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод), гідроксил, ціано, нітро,  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл, як-то метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил (як варіант, заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з групи: ціано, галоген як-то хлор, флуор, бром або йод, гідроксил та метокси),  $C_2$ - $C_6$ , переважно,  $C_2$ - $C_4$ алкеніл (наприклад етеніл, проп-1-еніл, проп-2-еніл, бут-1-еніл, пент-1-еніл, гекс-1-еніл або 2-метил-пент-2-еніл),  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкокси як-то метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома атомами галогену, як-то хлором, флуором, бромом або йодом),  $-S(O)_nC_1-C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкіл, де n дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, метилсульфоніл або етилсульфоніл),  $C_1$ - $C_6$ , переважно,  $C_1$ - $C_4$ алкілкарбоніл(аміно) (наприклад метилкарбоніл(аміно), етилкарбоніл(аміно), н-



пропілкарбоніл(аміно), ізопропілкарбоніл(аміно), н-бутилкарбоніл(аміно), н-пентилкарбоніл(аміно) або н-гексилкарбоніл(аміно)), ( $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкілкарбонілокси (наприклад метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, н-пропілкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси, н-пентилкарбонілокси або н-гексилкарбонілокси), феніл, бензилок-си,  $-NR^9 R^{10}$  та групи формули

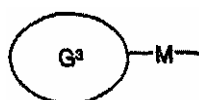


(II)

Приклади насичених або ненасичених 5-10-членних кільцевих систем, які можна застосовувати у  $G^2$ , котрі можуть бути моноциклічними або поліциклічними (наприклад, біциклічними), де об'єднано двоє або більше кілець, містять один або більше (у будь-якій комбінації), циклопентил, циклогексил, біцикло[2,2,1]гептил, циклопентеніл, циклогексеніл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, діазабіцикло[2,2,1]гепт-2-іл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, бензодіоксоліл, хінолініл, 2,3-дигідробензофураніл, тетрагідропіраніл, піразоліл, піразиніл, тіазолідиніл, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, піридазиніл, тіадіазоліл, піроліл, фураніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, піримідиніл, бензімідазоліл, триазоліл, тетразоліл та піридиніл. Переважні кільцеві системи охоплюють феніл, індоліл, тієніл та піперидиніл.

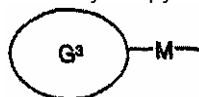
$R^9$  та  $R^{10}$  кожний незалежно представляють гідроген або  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), як варіант, заміщений принаймні одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно), вибраним з групи: гідроксил, галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод) та  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкокси (наприклад метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси).

У втіленні винаходу,  $G^2$  представляє ненасичену або ненасичену 5-9-членну кільцеву систему, котра містить один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано, нітро,  $C_1-C_4$  алкіл (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно, вибраними з групи: ціано, галоген як-то хлор, флуор, бром або йод, гідроксил та метокси),  $C_2-C_4$  алкеніл,  $C_1-C_4$  алкокси (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома атомами галогену як-то хлором, флуором, бромом або йодом),  $-S(O)_n C_1-C_4$  алкіл, де  $n$  дорівнює 0, 1 або 2,  $C_1-C_4$  алкілкарбоніл(аміно),  $C_1-C_6$  алкілкарбонілокси, феніл, бензилокси,  $-NR^9 R^{10}$  та група формули



(II)

У іншому втіленні,  $G^2$  представляє насичену або ненасичену 5-9-членну кільцеву систему, котра містить один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену та сульфуру (наприклад феніл, індоліл, тієніл або піперидиніл), кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з галогену,  $C_1-C_4$  алкілу та групи формули



(II)

У втіленні винаходу,  $M$  представляє зв'язок, -O- або  $-C\equiv C-$ . У подальшому втіленні,  $M$  представляє зв'язок.

$G^3$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра містить принаймні один кільцевий гетероатом (наприклад, один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми, незалежно), вибраний з нітрогену, кисню та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена принаймні одним замісником (наприклад одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно), вибраним з групи: галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод), гідроксил, ціано, нітро,  $C_1-C_4$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкіл як-то метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з групи: ціано, галоген як-то хлор, флуор, бром або йод, гідроксил та метокси),  $C_2-C_4$ , переважно,  $C_2-C_4$  алкеніл (наприклад етеніл, проп-1-еніл, проп-2-еніл, бут-2-еніл, пент-1-еніл, гекс-1-еніл або 2-метилпент-2-еніл),  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкокси, як-то метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома атомами галогену як-то хлором, флуором, бромом або йодом),  $-S(O)_n C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкіл, де  $n$  дорівнює 0, 1 або 2 (наприклад метилтіо, етилтіо, метилсульфініл, етилсульфініл, етилсульфоніл або етилсульфоніл),  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$  алкілкарбоніл(аміно) (наприклад, метилкарбоніл(аміно), етил карбоніл (аміно), н-пропілкарбоніл(аміно), ізопропілкарбоніл(аміно), н-бутил карбоніл (аміно), н-пентилкарбоніл(аміно) або н-гексил карбоніл (аміно)),  $C_1-C_6$  переважно  $C_1-C_4$  алкілкарбонілокси (наприклад метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, н-пропілкарбонілоксм, ізопропілкарбонілокси, н-бутилкарбонілокси, н-пентилкарбонілокси або н-гексилкарбонілокси), феніл, бензилокси та  $-NR^{11} R^{12}$ .

Приклади ненасичених 5-10-членних кільцевих систем, що можна застосовувати у  $G^3$ , котрі можуть бути моноциклічними або поліциклічними (наприклад, біциклічними), де об'єднано два або більше кілець, охоплюють один або більше (у будь-якій комбінації) циклопентеніл, циклогексеніл, феніл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл,

бензодіоксоліл, хінолініл, 2,3-дигідробензофураніл, піразоліл, піразиніл, тіазолідиніл, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, піридазиніл, тіадіазоліл, піроліл, фураніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, піримідиніл, бензімідазоліл, триазоліл, тетразоліл та піридиніл. Переважні кільцеві системи охоплюють феніл, тієніл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, піридиніл, піроліл, фураніл, бензодіоксоліл, хінолініл та 2,3-дигідробензофураніл.

$R^{11}$  та  $R^{12}$ , кожна незалежно, представляють гідроген або  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$ алкіл (наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил або н-гексил), як варіант, заміщені принаймні одним замісником (наприклад, одним, двома або трьома замісниками, незалежно), вибраним з групи: гідроксил, галоген (наприклад хлор, флуор, бром або йод) та  $C_1-C_6$ , переважно,  $C_1-C_4$ алкокси (наприклад метокси, етокси, н-пропокси або н-бутокси).

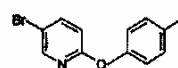
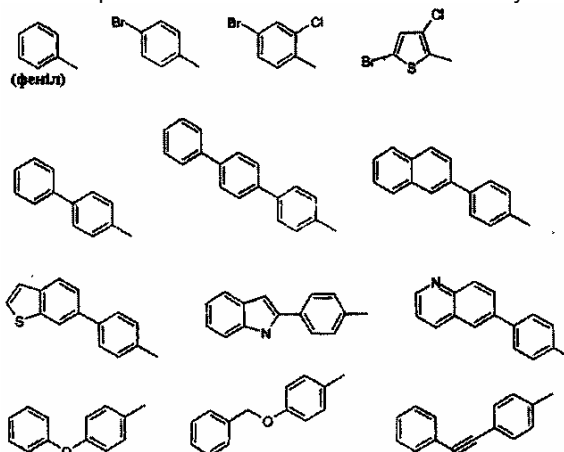
У одному втіленні,  $G^3$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра може містити один або два кільцевих гетероатомів, незалежно, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру (наприклад феніл, тієніл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, піридиніл, піроліл, фураніл, бензодіоксоліл, хінолініл та 2,3-дигідробензофураніл), кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з групи: галоген, гідроксил, ціано, нітро,  $C_1-C_4$ алкіл (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з групи: ціано, галоген як-то хлор, флуор, бром або йод, гідроксил та метокси),  $C_2-C_4$ алкеніл,  $C_1-C_4$ алкокси (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома атомами галогену як-то хлором, флуором, бромом або йодом),  $-S(O)_1C_1-C_4$ алкіл де  $t$  дорівнює 0, 1 або 2,  $C_1-C_4$ алкілкарбоніл(аміно),  $C_1-C_4$ алкілкарбонілокси, феніл, бензилокси та  $-NR^{11}R^{12}$ .

У іншому втіленні,  $G^3$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра містить один або два кільцевих гетероатомів незалежно, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру (наприклад феніл, тієніл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, піридиніл, піроліл, фураніл, бензодіоксоліл, хінолініл та 2,3-дигідробензофураніл), кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з групи: галоген, ціано, нітро,  $C_1-C_4$ алкіл (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з групи: ціано та галоген),  $C_1-C_4$ алкокси (як варіант заміщений одним або більше, наприклад, одним, двома або трьома атомами галогену),  $C_1-C_4$ алкілтіо,  $C_1-C_4$ алкілкарбоніл(аміно), феніл та бензилокси.

Ще в іншому втіленні,  $G^2$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра містить один або два кільцевих гетероатомів незалежно, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру (наприклад феніл, тієніл, нафтил, бензофураніл, бензотієніл, піридиніл, піроліл,

фураніл, бензодіоксоліл, хінолініл та 2,3-дигідробензофураніл), кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з групи: флуор, хлор, ціано, нітро, метил, ціанометил, трифлуорметил, метокси, триф-луорметокси, метилтіо, метилкарбоніл (ацетил), метилкарбоніламіно (ацетиламіно), феніл та бензилокси.

Конкретні позначення  $G^2$  охоплюють наступне:



У втіленні винаходу:

X представляє  $-NN-$  або  $-N(CH_3)-$ ;

Y представляє NN;

$Z^1$  та  $Z^2$  обидва представляють атом кисню;

$R^1$  представляє гідроген або метил;

$R^2$  представляє гідроген;

$R^3$  представляє гідроген;

L представляє  $-C(O)CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(OH)-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$ ,  $-CH(OCH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2O-(CH_2)_2-$ , циклопропіл, циклопропілметил, або

L представляє ланцюг  $C_3$ алкілену, кінці котрого приєднано до суміжних кільцевих атомів карбону у 5-9-членній кільцевій системі  $G^2$  з утворенням кільця;

$G^2$  представляє насичену або ненасичену 5-9-членну кільцеву систему, котра містить один кільцевий гетероатом, вибраний з нітрогену та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками незалежно, вибраними з галогену,  $C_1-C_4$ алкілу та групи формули



M представляє зв'язок,  $-O-$  або  $-C\equiv C-$ ; та

$G^3$  представляє ненасичену 5-10-членну кільцеву систему, котра містить один або два кільцевих гетероатомів, незалежно, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру, кільцева система, як варіант, заміщена одним або двома замісниками, незалежно, вибраними з групи: флуор, хлор, ціано, нітро, метил, ціанометил, трифлуорметил, метокси, трифлуорметокси,

метилтію, метил карбоніл, метилкарбоніламіно, феніл та. бензилокси.

Приклади сполук винаходу охоплюють:

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-дифеніл-4-іл)-етил]-ацетамід,  
N-(2-(4'-Ціано-дифеніл-4-іл)-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-феніл-циклопропіл)-ацетамід,  
N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-(2-Дифеніл-4-іл-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(7-метил-1Н-індол-3-іл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-феноксифеніл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-флуорфеніл)етил]-ацетамід,  
N-[2-(4-Бромфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[2-(2,4-Дихлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[2-(3'-Хлор-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[2-(4'-Бензилокси-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-3-іл-феніл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-2-іл-феніл)етил]-ацетамід,  
N-[2-(4'-Хлор-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метилсульфаніл-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-нітро-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метил-дифент-4-т)етил]-ацетамід,  
N-[2-(3'-Ацетиламін-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-нафталін-2-іл-феніл)етил]-ацетамід,  
N-[2-(3',5'-Дихлор-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метил-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід,  
N-[2-(4-Бензофуран-2-іл-феніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метокси-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[1,1,4'1"]терфеніл-4-ілетил]-ацетамід,  
N-[2-(4'-Ацетил-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[2-(4-Бензо[b]тіофен-2-іл-феніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[2-(4'-Ціанометил-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-піридин-3-іл-феніл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-(1Н-пірол-2-іл)феніл)етил]-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-3-іл-феніл)етил]-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-2-іл-феніл)етил]-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-тіофен-2-іл-етил)-ацетамід,

N-[2-(4-трет-Бутилфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(4-Хлорфеніл)-1-метилетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-[(1-(4-Хлорфеніл)циклопропіл)метил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-2,3-Дигідро-1Н-інден-2-іл-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-[2-{4-Хлорфеніл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-[2-(4-Хлорфеніл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-[2-(4'-Ціано-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

N-[2-(4'-Флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід,

N-[(1S,2R)-2-(4'-Метоксидифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[(1S,2R)-2-(4'-Ціанодифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[(1S,2R)-2-(4'-Ацетилдифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[(1S,2R)-2-[4'-(Ацетиламіно)дифеніл-4-іл]циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(4'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метоксидифеніл-4-іл)етил]-ацетамід,

N-[2-(4'-Ціано-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метил-N-(2-фенілетил)-ацетамід,

N-[1-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-гідрокси-1-метил-2-фенілетил)-ацетамід

N-[2-[4-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)феніл]пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метоксидифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід,

N-[2-(3'-(Ацетиламін)дифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(3'-Ацетилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(4'-Ацетилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-[4-(1-Бензотієн-2-іл)феніл]пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(3'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-{4-(Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід,

N-[2-(4-Метокси-3'-метилдифент-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-{2-[4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)феніл]пропіл}-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[3'-(трифлуорметокси)дифеніл-4-іл]пропіл}-ацетамід,  
N-[2-(3',4'-Диметоксидифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-хінолін-3-ілфеніл)пропіл]-ацетамід,  
N-[5-(4-Флуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(3-Метоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-{5-[3-(Ацетиламіно)феніл]-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(3-Ацетилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(4-Ацетилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(1-Бензотієн-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(3-Ціанофеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(4-Ціанофеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(4-Флуор-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{5-[3-(метилтіо)феніл]-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-ацетамід,  
N-[5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(4-Метокси-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{5-[3-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-ацетамід,  
N-[5-(3,4-Діметоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
N-[5-(4-Ціано-3-метилфент)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-[4-(Трифлуорметил)феноксифеніл]етил)-ацетамід,  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[4-(метоксифенокси)феніл]етил}-ацетамід.

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-[4-(трифлуорометокси)фенокси]феніл}етил)-ацетамід,  
N-{2-{4-[4-Хлорфенокси]феніл}етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-{2-{4-(4-Ацетилфенокси)феніл}етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-(піридин-3-ілокси)феніл}етил)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-{4-[(6-метоксипіридин-3-ілокси)феніл]етил}-ацетамід,

N-{2-{4-(4-Ціанофенокси)феніл}етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-{4-(4-метилфенокси)феніл}етил}-ацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-{4-(4-флуорфенокси)феніл}етил}-ацетамід,

N-(2-Дифеніл-4-іл-2-гідрокси-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-2-метоксиетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

N-[2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метилацетамід,

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фенілетиніл-піперидин-1-іл)етил]-ацетамід,

N-{2-[(4-Бромбензил)окси]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід,

2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-2-оксоетил(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетат, та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Слід приймати до уваги, що конкретні замісники та кількості замісників у сполуках винаходу вибрані так, щоб уникати стерично небажаних комбінацій.

Кожна сполука прикладу представляє конкретний та незалежний аспект винаходу. Слід приймати до уваги, що сполуки згідно з винаходом містять один або більше асиметрично заміщених атомів карбону. Присутність одного або більше цих асиметричних центрів (хіральні центри) у сполуках згідно з винаходом може спричинювати стереоізомери, та у кожному випадку винахід, як слід розуміти, поширюється на усі такі стереоізомери, охоплюючи енантіомери та діастереоізомери, та суміші, охоплюючи рацемічні суміші. Рацемати можуть бути розділеними на індивідуальні оптично активні форми, застосовуючи відомі процедури [CF. Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p.104-107], охоплюючи, наприклад, утворення діастереоізомерних похідних, що мають відповідно оптично активні допоміжні групи, а потім розділення і далі відщеплення допоміжних груп.

Там, де у сполуках винаходу існують оптично активні центри, ми розкриваємо як окремі особливі втілення винаходу усі індивідуальні оптично активні форми та їх комбінації, а також їх відповідні рацемати.

Там, де у сполуках винаходу існують таутомерні форми, ми розкриваємо, як окремі особливі втілення винаходу, усі індивідуальні таутомерні форми та їх комбінації.

Сполуки винаходу можуть бути передбачені, як фармацевтично прийнятні солі та сольвати. Вони охоплюють кислотно-адитивні солі, як-то гідрохлорид, гідробромід, цитрат, тозилат та

малеат, і солі фосфатної та сульфатної кислот. У іншому аспекті придатні солі є основними солями, як-то сіль лужного металу, наприклад, натрію або калію, сіль лужно-земельного металу, наприклад, кальцію або магнію, або сіль органічного аміну, наприклад, триетиламіну. Приклади сольватів охоплюють гідрати.

Сполуки формули (I) мають активність як фармацевтичні засоби. Як раніше описано, сполуки винаходу є інгібіторами металопротеїнази, зокрема, вони є інгібіторами MMP12, і можуть застосовуватися у лікуванні хвороб або станів, опосередкованих MMP12, як-то астми, риніту, хронічної обструктивної легеневої хвороби (ХОЛХ), артриту (як-то ревматоїдного артриту та остеоартриту), атеросклерозу та рестенозу, раку, інвазії та метастазу, хвороб, котрі містять деструкцію тканин, послаблення тазостегнових протезів, періодонтальної хвороби, фіброзної хвороби, інфаркту та хвороби серця, фіброзу печінки та нирок, ендометріозу, хвороб, що стосуються ослаблення екстрацелюлярної матриці, серцевої недостатності, аневризми аорти, хвороб, що стосуються ЦНС, як-то хвороби Альцгеймера та розсіяного склерозу (РС), та гематологічних розладів.

Сполуки винаходу показують сприятливий профіль селективності. При тому, що ми не пов'язуємо це з теоретичними міркуваннями, сполуки винаходу, можна вважати, виявляють селективне інгібування стосовно будь-якого із наведених вище показань відносно будь-якої інгібіторної активності MMP1, як приклад, але без обмеження, вони виявляють 100-1000-кратну селективність зверх будь-якої інгібіторної активності MMP1.

Відповідно, представлений винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які визначено вище, для застосування у терапії.

У іншому аспекті, винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

У контексті представленого опису, термін "терапія" також охоплює "профілактику", окрім наявних показань супроти. Терміни "терапевтичні" та "терапевтично" треба тлумачити відповідно.

Винахід крім того стосується способу лікування хвороби або стану, опосередкованого MMP12, котрий залучає застосування до пацієнта терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як вище визначено.

Винахід також стосується способу лікування обструктивних хвороб дихальних шляхів (наприклад астми або ХОЛХ), котрий залучає застосування до пацієнта терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як визначено вище.

Для вище визначених терапевтичних застосувань дозування, звичайно, потрібно змінювати залежно від застосованої сполуки,

способу застосування, потрібного лікування та означеного розпаду. Щоденне дозування сполуки формули (I)/солі/сольвату (активного інгредієнту) може бути у діапазоні від 0,001мг/кг до 75мг/кг, зокрема, від 0,5мг/кг до 30мг/кг. Ця щоденна доза може бути надана у розділених дозах, якщо потрібно. Типова форма одиничного дозування повинна містити приблизно 1мг-500мг сполуки цього винаходу.

Сполуки формули (T) та їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати можна застосовувати самі по собі, але взагалі слід застосовувати у формі фармацевтичної композиції, де сполука формули (I)/сіль/сольват (активні інгредієнти) - у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу застосування, фармацевтична композиція переважно міститиме від 0,05 до 99мас.% (процент за масою), краще від 0,10 до 70мас.%, активного інгредієнту, та, від 1 до 99,95мас.%, фармацевтично прийнятного ад'юванту, розріджувача або носія, усі проценти за масою віднесені до цілої композиції.

Відповідно, представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, які тут визначено вище, у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід крім того стосується способу отримання фармацевтичної композиції винаходу, котра залучає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як вище визначено, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

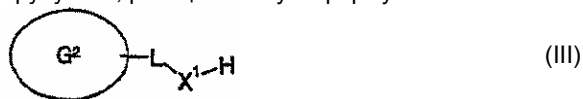
Фармацевтичні композиції цього винаходу можна застосовувати стандартним способом до хвороби або стану, що їх потребують для лікування, наприклад, перорально, місцево, парентерально, букально, назально, вагінально, ректально або інгаляцією з цією метою сполуки цього винаходу можна формувати способами, відомими у галузі, у вигляді, наприклад, таблеток, капсул, водних або масляних розчинів, суспензій, емульсій, кремів, мазей, гелів, назальних спреїв, супозиторіїв, тонко подрібнених порошків або аерозолів для інгаляції та для парентерального застосування (охоплюючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове або інфузію) стерильних водних або масляних розчинів або суспензій чи стерильних емульсій.

Крім сполуки представленого винаходу фармацевтична композиція цього винаходу може також містити, або бути співзастосованою (одночасно або послідовно) з одним або більше фармакологічним засобом, важливим у лікуванні вищезазначених однієї або більше хвороб або станів, як-то продукт "Symbicort" (фабрична марка).

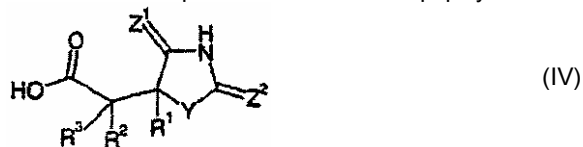
Отримання сполук винаходу

Представлений винахід крім того стосується способу отримання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які визначено вище, котрий залучає,

(а) коли X представляє атом оксигену або групу  $NR^4$ , реакцію сполуки формули

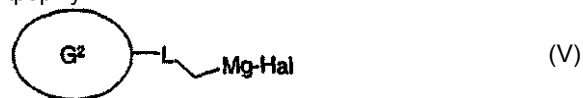


де X представляє атом оксигену або групу  $NR^4$ , а L,  $G^2$  та  $R^4$  визначено у формулі (I), з активованою карбоною кислотою формули



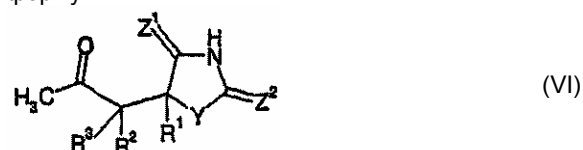
де Y,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначено у формулі (I); або

(b) коли X представляє  $CH_2$ , реакцію активованої карбоною кислоти формули (IV), яку визначено вище в (а), з метоксиметиламіном або його сіллю (наприклад гідрохлоридною сіллю), що супроводжується реакцією з реагентом Грин'єра формули



де Hal - представляє атом галогену, як-то хлор або бром і L, а  $G^2$  визначено у формулі (I); або

(с) коли X представляє  $CH_2$ , реакцію сполуки формули



де Y,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  визначено у формулі (I), з сполукою формули



де  $LG^1$  представляє відщеплювану групу, як-то галоген або сульфат (наприклад метилсульфонат або толуолсульфонат), а L та  $G^2$  визначено у формулі (I), у присутності сильної основи (наприклад натрій гідриду або літій діізопропіламіду);

та, як варіант, після (а), (b) або (с), утворення фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

У способі (а), реакція між сполуками формули (III) та (IV) представляє просту взаємодію амідів або естеру, добре відому фахівцям. Карбонова кислота формули (IV) повинна бути активованою деяким шляхом, наприклад, як галогенангідрид, ангідрид, аци-лсечовина або ацил-похідне N-гідроксисукциніміду. Загальний опис отримання амідів та естерів дивись, [наприклад, у Carey, F.A. та Sundberg, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, pp 144-152, 1990].

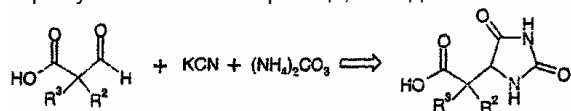
Фахівцям слід приймати до уваги, що у способах представленого винаходу деякі функціональні групи, як-то гідроксил або аміногрупи, у вихідних реактивах або інтермедіатах треба захищати захисними групами.

Відтак, отримання сполук винаходу можуть залучати, на різних етапах, додавання та видалення одної чи більше захисних груп.

Захист та зняття захисту з функціональних груп описані в ['Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)].

Сполуки формул (III), (IV), (V), (VI) та (VII) комерційно доступні, відомі у літературі або їх можна отримувати відомими способами.

Наприклад, сполуки формули (IV), у котрих R<sup>1</sup> представляє атом гідрогену, Y представляє NN, а обидва Z<sup>1</sup> та Z<sup>2</sup> представляють оксиген, можна отримувати за схемою реакції, наведеної нижче:



Інтермедіат 1

Альтернативно, сполуки формули (IV), де R<sup>1</sup> представляє атом гідрогену, Y представляє NN, Z<sup>1</sup> представляє сульфур та Z<sup>2</sup> представляє оксиген, можна отримувати реакцією Інтермедіату 1 (див. вище) з тіокарбаміновою кислотою (H<sub>2</sub>N-C(S)-OH) та натрій ціанідом у присутності розчинника - суміші етанолу та води, наприклад, як описано у [J. Chem. Soc, 1959, page 396].

Інші способи є доступними для отримання сполуки формули (IV). Наприклад, α-амінокислоти у широкому діапазоні є корисними, як синтони, для діоксо-імідазолідинів та оксо-тіоксо-імідазолідинів. Добре відомо, що солі ціанової кислоти, сечовина, або тіоціанова кислота разом з сіллю амонію реагують з α-амінокислотами з утворенням цих гетероциклів [Anteunis, M.J.O.; Spiessens, L; Witte, M. De; Callens, R.; Reyniers, Bull. Soc. Chim. Belg., EN, 96, 6,1987,459-466; Dakin; Am. Chem. 1,44,1910,49; Haurowitz et al., J. Biol. Chem., 224, 1957].

Кілька придатних діоксо-імідазолідинових та оксо-тіоксо-імідазолідинових кислот є комерційно доступними або описані у літературі, як показано нижче (якщо це не визначено інакше, числа у дужках представляють реєстраційні номери CAS):

(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-іл)-оцтова кислота (5427-26-9, 26184-52-1, 26184-53-2, 67337-71-7);

(3-Метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-оцтова кислота (26972-46-3);

5-Оксо-2-тіоксо-імідазолідин-4-іл)-оцтова кислота (41679-36-1, 61160-00-7);

(2,5-Діоксо-4-феніл-імідазолідин-4-іл)-оцтова кислота (62985-01-7);

(4-Метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-оцтова кислота (больштейн-реєстраційний номер 145446);

4-Імідазолідиноцтова кислота, 4-(гідроксиметил)-2,5-діоксо-, (4R)-(9CI) (391870-39-6);

4-Імідазолідиноцтова кислота, 4-(4-хлорфеніл)-2,5-діоксо- (9CI) (250352-11-5);

4-Імідазолідиноцтова кислота, сс-метил-2,5-діоксо- (9CI) (184681-52-5);

1,3-Діазаспіро[4,4]нонан-6-карбонова кислота, 2,4-діоксо-, цис- (9CI) (147676-21-9);

1,3-Діазаспіро[4,5]декан-6-карбонова кислота, 2,4-діоксо- (7CI, 8CI) (947-10-4);

1,3-Діазаспіро[4,4]нонан-6-карбонова кислота, 2-оксо-4-тіоксо- (9CI) (197315-95-0);

4-Імідазолідиноцтова кислота, 5-оксо-2-тіоксо- (9CI) (41679-36-1);

4,4-Імідазолідиндіоцтова кислота, 2,5-діоксо- (8CI, 9CI) (5624-17-9); та

4-Імідазолідиноцтова кислота, 4-гідрокси-2,5-діоксо- (9CI) (78703-76-1).

Тепер представлений винахід треба подати пояснити посиланнями на наступні наведені приклади.

Загальні процедури

<sup>1</sup>H ЯМР та <sup>13</sup>C ЯМР реєструють на приладах Varian <sup>unity</sup> Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральні піки хлорформу-d (δ<sub>H</sub> 7,27млн<sup>-1</sup>), диметилсульфоксиду-d<sub>6</sub> (δ<sub>H</sub> 2,50млн<sup>-1</sup>) або метанолу-d<sub>4</sub> (δ<sub>H</sub> 3,31млн<sup>-1</sup>) застосовані, як внутрішні стандарти. Масспектри низького розділення отримують на системі Agilent 100 LC-MS, оснащеною іонізаційною камерою. Хроматографію на колонці проводять, застосовуючи силікагель (0,063-0,2ммол) (Merck). Якщо не обумовлено інше, вихідні матеріали є комерційно доступними. Усі розчинники та комерційні реагенти були лабораторної якості і застосовувались як одержані.

Скорочення:

NMP: 1-метил-2-піролідинон

TFA: трифлуороцтова кислота

HOBT: 1-гідроксибензотриазол

PdCl<sub>2</sub>(dppf): комплекс

біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладій(II)хлориду та дихлор-метану

ТГФ: тетрагідрофуран

ВОС: трет-бутоксикарбоніл

EtOH: етанол

EtOAc: етил ацетат

ТШХ: тонкошарова хроматографія

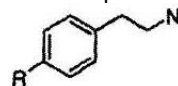
ДМСО: диметилсульфоксид

ПЕГ: поліетиленгліколь

Приклади

А. Загальний спосіб отримання 2-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-іл)-ацетамідів

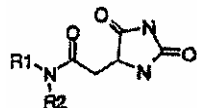
І. Отримання непромислових амінів



2-(4-Бром-феніл)-етиламін (2ммол, 400мг) у 4мл ТГФ (сухий,молекулярні сита) та ді-трет-бутил дикарбонат (1,2екв. 2,4ммол 520мг) додають повільно. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. перед її розбавленням 100мл етилацетату та промивають 100мл насич. NaHCO<sub>3</sub>/вода. Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. ВОС-захисений амін розчиняють у суміші 10мл толуолу, 2,5мл етанолу та 2,5мл 2М . NaHCO<sub>3</sub>/вода. PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,03екв., 50мг) додають разом з відповідною бороною кислотою (1,05eq, 2,1ммол), Розчин дегазують нітрогеном і посуд герметизують перед перемішуванням протягом ночі при 80°C. Реакційну суміш розбавляють 50мл толуолу та

50мл води. Після перемішування, органічний шар переносять прямо до силікагелевої колонки та очищають (толуол-етилацетат). Видаляють захисну групу сполуки перемішуванням у суміші 5мл конц. HCl у 10мл ТГФ протягом 30 хвилин. Розчин нейтралізують 1М NaOH/вода та екстрагують дихлоретаном (2×). Комбіновані органічні шари висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. Аміни застосовують у синтезах амідів без будь-якого подальшого очищення.

II. Синтези амідів: взаємодія амінів з 5-гідантоїнонтовою кислотою.



600мкл 0,15М розчину 5-гідантоїнонтової кислоти у NMP перемішують з 98мг полістиролзв'язаної карбодіімідної смоли (завантаження 1,28ммол/г). 340мкл 0,3М розчину НОВТ у NMP додають до суміші та перемішують вихором протягом 10 хвилин перед тим, як додають 200мкл 0,3М розчину у NMP відповідного аміну. Реакційні суміші перемішують вихором протягом ночі при кімнатній температурі у герметичних сосудах. Смоли видаляють фільтрацією та розчин випаровують до сухого стану. Продукти очищають на напівпрепаративній колонці ВЕРХ C<sub>18</sub> (H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN, 0,1% TFA буфер, градієнт від 10% до 95% CH<sub>3</sub>CN, 10 хвилин).

Наступні 2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетаміди отримують загальним способом А, описаним вище.

Приклад 1

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-дифеніл-4-іл)-етил]-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,71-,7,65 (2H, m); 7,59-,7,55 (2H, m); 7,32-,7,24 (4H, m); 4,23-4,19 (1H, m); 3,35-3,26 (2H, m); 2,75 (2H, t) 2,56-2,37(2H, m)

ХІАТ-МС m/z: 356,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 2

N-[2-(4'-Ціано-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (1H, s); 8,07 (1H, t); 7,92-,7,84 (4H, m); 7,79 (1H, s); 7,69 (2H, d); 7,35 (2H, d); 4,21(1H, t); 3,37-3,27 (2H, m); 2,78 (2H, t) 2,57-2,36 (2H, m)

ХІАТ-МС m/z: 363,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 3

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-феніл-циклопропіл)-ацетамід

APN-MS m/z: 274,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 4

N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 296,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 5

N-(2-Дифеніл-4-іл-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 338,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 6

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(7-метил-1Н-індол-3-іл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 315,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 7

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-феноксифеніл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 354,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 8

2-(2N-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-флуорфеніл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 280,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 9

N-[2-(4-Бромфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 340,3; 342,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 10

N-[2-(2,4-Дихлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 330,3; 332,3[MН<sup>+</sup>]

Приклад 11

N-[2-(3'-Хлор-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 372,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 12

N-[2-(4'-Бензилокси-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 444,5 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 13

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-3-іл-феніл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 344,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 14

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-тіофен-2-іл-феніл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 344,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 15

N-[2-(4'-Хлор-дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 372,3 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 16

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метилсульфанілдифеніл-4-іл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 384,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 17

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-нітро-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 383,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 18

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метил-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 352,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 19

N-[2-(3'-Ацетиламіно-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 395,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 20

2-(235-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-нафталін-2-іл-феніл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 388,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 21

N-[2-(3',5'-Дихлор-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 406,3; 408,4 [MН<sup>+</sup>]

Приклад 22

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метил-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 352,4 [MН<sup>+</sup>]



- Приклад 23  
N-[2-(4-Бензофуран-2-іл-феніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 378,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 24  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метокси-дифеніл-4-іл)етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 368,3 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 25  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-[1,1',4'1''терфеніл-4-іл)етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 414,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 26  
N-[2-(4'-Ацетил-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 380,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 27  
N-[2-(4-Бензо[б]тіофен-2-іл-феніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 394,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 28  
N-[2-(4'-Ціанометил-дифеніл-4-іл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 377,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 29  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-піридин-3-іл-феніл)етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 339,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 30  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[4-(1H-пірол-2-іл)-феніл]етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 327,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 31  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-3-іл-феніл)етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 328,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 32  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фуран-2-іл-феніл)етил]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 328,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 33  
2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-тіофен-2-іл-етил)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 268,3 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 34  
N-[2-(4-трет-Бутилфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 318,4 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 35  
N-[2-(4-Хлорфеніл)-1-метилетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55(1H, d); 7,88 (1H, dd); -7,76 (1H, d); 7,33-7,31 (2H, m); 7,21-7,19 (2H, m); 4,19416 (1H, m); 3,94-3,88 (1H, m); 2,77-2,32 (4H, m); 0,99 (3H, dd)  
ХІАТ-МС m/z: 310,3 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 36  
N-{[1-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]метил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід  
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,53(1H, d); 7,95 (1H, t); 7,73 (1H, s); 7,33-7,25 (4H, m); 4,18-4,15 (1H, m); 3,39-3,22 (2H, ga); 2,54-2,37 (2H, m); 0,90-0,88 (2H, m); 0,76-0,73 (2H, m)  
ХІАТ-МС m/z: 322,3 [МН<sup>+</sup>]  
Приклад 37

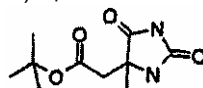
N-2,3-Дигідро-1H-інден-2-іл-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,54(1H, d); 8,24 (1H, d); 7,82 (1H, s); 7,22-7,20(2H, m); 7,16-7,13 (2H, m); 4,47-4,42 (1H, m); 4,22-4,19( 1H, m); 3,19-3,12 (2H, m); 2,80-2,72 (2H, m); 2,54-2,36 (2H, m)

ХІАТ-МС m/z: 274,2 [МН<sup>+</sup>]

В. Загальний спосіб отримання (4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамідів

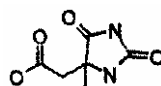
I. трет-бутил(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетат



Трет-бутилацетат (200мг; 1,3ммол), KCN (165мг; 2,5ммол) та (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (605мг; 6,3ммол) суспендують у EtOH (2мл) та H<sub>2</sub>O (2мл) у герметичній пробірці. Суміш нагрівають до 85-90°С і отримують розчин, нагрівання продовжують протягом ночі. Отриманому злегка жовтому розчину дозволяють охолонути до кімнатної температури і одержують осад. Суміш нейтралізують 5%NaHSO<sub>4</sub> (вода) та розріджують H<sub>2</sub>O (30мл). Суспензію екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічну фазу висушують (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрують та випаровують, що дає названу сполуку, як тверду безбарвну речовину. Отримано 210мг (73% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР(ДМСО-D<sub>6</sub>): δ 10,58 (1H, s), 7,91 (1H, s), 2,76+2,39 (1H кожний, ABq), 1,35 (9H, s), 1,23(3H,8)млн\мкл

II. (4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-оцтова кислота



Приведено зняття захисту названої сполуки.

Наступні (4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетаміди отримують реакцією сполучення відповідних амінів з (4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-оцтовою кислотою згідно наведеного вище загального способу А.

Приклад 38

N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,42(1H, s); 7,94(1H, t); 7,35(1H, s); 7,35-7,31 (2H, m); 7,24-7,21 (2H, m); 3,21 (2H, q); 2,67 (2H, dd); 2,53-2,36 (2H, m); 1,21 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z: 310,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 39

N-[2-(4-Хлорфеніл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,42 (1H,m); 7,89-7,86 (1H, m); 7,65-7,64 (1H, m); 7,35-7,32 (2H, m); 7,24-7,22 (2H, m); 3,19-3,09 (2H, m); 2,87-2,77 (1H, m); 2,53-2,37 (2H, m); 1,19 (3H,d); 1,14 (3H, d)

ХІАТ-МС m/z: 324,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 40

N-[2-(4'-Ціано-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 377,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 41

N-[2-(4'-Флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)етил]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,42 (3H, s); 7,99 (1H, t); 7,97-7,65 (3H, m); 7,56 (2H, d); 7,30-7,24 (4H, m); 3,28-3,23 (2H, m); 2,73-2,70 (2H, m); 2,54-2,39 (2H, m); 1,22 (3H, s)

ХІАТ-МС m/z: 370,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 42

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід

а) 2-(4-Бром-феніл)-пропіламін

2-Феніл-пропіламін (1г, 7,4ммол) розчиняють у н-гексані (30мл) та НВг/вода (5 крапель) разом з ZnBr на силікагелі (1,75ммол/г, 1г). Повільно додають Br<sub>2</sub> (14,8ммол, 900мкл) і суспензію перемішують протягом ночі. Суспензію розбавляють етилацетатом (300мл) та промивають 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300мл). Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. Очищення та розділення просторових ізомерів роблять на semi prep-ВЕРХ C18-колонці (NaO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN, 1% NH<sub>4</sub>OAC буфер, градієнт від 10% до 60% CH<sub>3</sub>CN, 30 хвилин). Вихід 23%

б) Трет-бутиловий естер [2-(4-Бром-феніл)-пропіл]-карбамінової кислоти 2-(4-Бром-феніл)-пропіламін (18,7ммол, 4г) розчиняють у 50мл ТГФ (сухий, молекулярні сита) та повільно додають ди-трет-бутилдикарбонат (1,2екв 23ммол 5г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. перед її розбавленням етилацетатом та промивають 100мл насич. NaHCO<sub>3</sub>/вода. Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану.

в) Трет-бутиловий естер [2-(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти ВОС-захиснений амін, отриманий вище згідно п.б), розчиняють у суміші 10мл толуолу, 2,5мл етанолу та 2,5мл 2М NaHCO<sub>3</sub>/вода. PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,03екв., 50мг) додають разом з відповідною бороною кислотою (1,05екв, 2,1ммол), Розчин дегазують нітрогеном і посуд герметизують перед перемішуванням протягом ночі при 80°C. Реакційну суміш розбавляють 50мл толуолу та 50мл води. Після перемішування, органічний шар переносять прямо до силікагелевої колонки та очищають (толуол-етилацетат)

г) 2-(4'-Флуор-дифеніл-4-іл)-пропіламін

Видаляють захисну групу сполуки, отриманої вище згідно п. с), перемішуванням у суміші 5мл конц. HCl з 10мл ТГФ протягом 30 хвилин. Розчин нейтралізують 1М NaOH/вода та екстрагують дихлоретаном (2×). Комбіновані органічні шари висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану.

д) 2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-1,1'-дифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід

600мкл 0,15М розчину 5-гідантоїноцтової кислоти у NMP перемішують з 98мг полістиролзв'язаної карбодіімідної смоли (завантаження 1,28ммол/г). До суміші додають 340мкл 0,3М розчину НОВТ у NMP та перемішують вихором протягом 10 хвилин перед тим, як додають 200мкл 0,3М розчину у NMP відповідного

аміну. Реакційні суміші перемішують вихором протягом ночі при кімнатній температурі у герметичних сосудах. Смоли видаляють фільтрацією та розчин випаровують до сухого стану. Продукти очищають на semi prep-ВЕРХ C18-колонці (H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN, 0,1% TFA буфер, градієнт від 10% до 95% CH<sub>3</sub>CN, 10 хвилин).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,7,5,5Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,23 (dd, J=20,7, 6,3Гц, 2H), 2,92 (q, J=7,0Гц, 1H), 2,57-2,35 (m, 2H), 1,21 (d, J=7,1Гц, 3H).

ХІАТ-МС m/z: 370,2 [МН<sup>+</sup>]

Наступні сполуки отримують згідно способів аналогічних наведеному вище Прикладу 42

Приклад 43

N-[(1S, 2R)-2-(4'-Метоксидифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,44 (d, J=7,6Гц, 1H), 8,18 (dd, J=6,8, 4,3Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,13 (dd, J=8,3, 2,8Гц, 2H), 6,99 (d, J=8,9Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,37 (d, J=15,2Гц, 1H), 1,90 (dt, J=6,1, 3,1Гц, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,17-1,09 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 394,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 44

N-[(1S,2R)-2-(4'-Ціанодифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 389,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 45

N-[(1S,2R)-2-(4'-Ацетилдифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,44 (d, J=8,3Гц, 1H), 8,20 (dd, J=7,3, 4,3Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,21 (dd, J=8,3,3,1Гц, 2H), 2,80 (dd, J=7,4, 4,0Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,56 - 2,35 (m, 2H), 1,95 (tq, J=6,2, 3,2Гц, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 406,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 46

N-[(1S,2R)-2-(4'-(Ацетиламіно)дифеніл-4-іл)циклопропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 421,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 47

N-[2-(4'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,43 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 5H), 7,67 (dd, J=14,2, 8,5Гц, 3H), 7,36(dd, J=8,3,1,7Гц, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,21 (d, J=3,9Гц, 3H), 3,20 (секстет, J=6,8Гц, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 391,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 48

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метоксидифеніл-4-іл)етил]-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (s, 1H), 8,07 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,36 (t, J=8,0Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,20

(d, J=7,7Гц, 1H), 7,16 (t, J=2,0Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,1, 2,3Гц, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,75 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,57-2,37 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 368,2 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 49

N-[2-(4'-Ціано-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,41 (s, 1H), 7,92 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,34 (dd, J=8,3, 1,7Гц, 2H), 3,18 (t, J=6,5Гц, 2H), 2,89 (dd, J=6,9, 2,6Гц, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,20 (d, J=4,1Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51-2,38 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 405,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 50

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метил-N-(2-фенілетил)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 276,2 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 51

N-[1-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 296,1 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 52

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-гідрокси-1-метил-2-фенілетил)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 292,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 53

N-{2-[4-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)феніл]пропіл}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 396,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 54

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(3'-метоксидифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 382,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 55

N-{2-[3'-(Ацетиламіно)дифеніл-4-іл]пропіл}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 409,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 56

N-[2-(3'-Ацетилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 394А [МН<sup>+</sup>]

Приклад 57

N-[2-(4'-Ацетилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 394,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 58

N-{2-[4-(1-Бензотієн-2-іл)феніл]пропіл}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 408,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 59

N-[2-(3'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 377,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 60

N-[2-(4'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 377,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 61

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-флуор-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 384,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 62

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[3'-(метилтіо)дифеніл-4-іл]пропіл}-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 398,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 63

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[4-{6-метоксипіридин-3-іл)феніл]пропіл}-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 383,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 64

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4'-метокси-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 396,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 65

N-2-[4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)феніл]пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 394,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 66

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[3'-(трифлуорметокси)дифеніл-4-іл]пропіл}-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 436,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 67

N-[2-(3',4'-Диметоксидифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 412,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 68

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-хінолін-3-ілфеніл)пропіл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 403,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 69

N-[2-(4'-Ціано-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 391,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 70

N-[5-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 394,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 71

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[5-(3-метоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 380,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 72

N-5-[3-(Ацетиламіно)феніл]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-{2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 407,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 73

N-[5-(3-Ацетилфеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 392,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 74

N-[5-(4-Ацетилфент)-2,3-дигідро-N-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 392,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 75

N-5-(1-Бензотієн-2-іл)-2,3-дигідро-N-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 406,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 76

N-5-(3-Ціанофеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 375,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 77

N-[5-(4-Ціанофеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 375,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 78

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(5-(4-флуор-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 382,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 79

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{5-[3-(метилтіо)феніл]-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл}-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 396,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 80

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 381,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 81

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[5-(4-метокси-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 394,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 82

N-[5-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 392,4 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 83

N-[5-{3,4-Диметоксифеніл}-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 410,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 84

N-[2-(4'-Флуордифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 384,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 85

N-[2-[4-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)феніл]пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 410,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 86

N-[2-(3'-Метоксидифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 396,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 87

N-[2-[4-(1-Бензотієн-2-іл)феніл]пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 422,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 88

N-[2-(3'-Ціанодифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 391,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 89

N-[2-(4'-Флуор-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 398,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 90

2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[3'-(метилтіо)дифеніл-4-іл]пропіл]-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 412,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 91

N-[2-[4-(6-Метоксипіридин-3-іл)феніл]пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 397,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 92

N-[2-(4'-Метокси-3'-метилдифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 410,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 93

N-[2-[4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)феніл]пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 408,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 94

2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-[3'-(трифлуорметокси)дифеніл-4-іл]пропіл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 450,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 95

N-[2-(3',4'-Диметоксидифеніл-4-іл)пропіл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 426,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 96

2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-хінолін-3-ілфеніл)пропіл]-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 417,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 97

N-[5-(4-Флуорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 382,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 98

N-[5-(1,3-Бензодіоксол-5-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 408,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 99

N-[5-(3-Метоксифеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 394,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 100

N-[5-[3-(Ацетиламіно)феніл]-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 421,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 101

N-[5-(3-Ацетилфеніл)-2N-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 406,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 102

N-[5-{4-Ацетилфеніл}-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 406,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 103

N-[5-(1-Бензотієн-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 420,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 104

N-[5-(3-Ціанодифеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 389,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 105

N-[5-(4-Ціанофеніл)-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід  
ХІАТ-МС m/z: 389,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 106

N-[5-{4-Флуор-3-метилфеніл}-2,3-дигідро-1Н-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 396,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 107

2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{5-[3-(метилтіо)феніл]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл}-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 410,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 108

N-[5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 395,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 109

N-[5-(4-Метокси-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 408,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 110

N-[5-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 406,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 111

2-(4-Метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{5-[3-(трифлуорметокси)феніл]-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл}-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 448,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 112

N-[5-(3,4-Діметоксифеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 424,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 113

N-[5-(4-Ціано-3-метилфеніл)-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл]-2-(4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 403,5 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 114

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-[4-(трифлуорметил)фенокси]феніл}етил)-ацетамід

а) Трет-бутиловий естер [2-(4-Гідрокси-феніл)-етил]-карбамінової кислоти 2-(4-Гідроксифеніл)-етиламін (36,5ммол, 5г) розчиняють у 100мл ТГФ (сухий, молекулярні сита) і додають повільно ди-трет-бутилдикарбонат (1,2екв. 43,8ммол, 9,5г). Насамперед реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. потім її розбавляють 700мл етилацетату та промивають 500мл насич. NaHCO<sub>3</sub>/вода. Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану.

б) Трет-бутиловий естер {2-[4-(4-Трифлуорметил-фенокси)-феніл]-етил}-карбамінової кислоти

0,5ммол ВОС-захищеного аміну, отриманому згідно наведеному вище п. а), розчиняють у дихлорметані (5мл) разом з мідь(II)ацетатом (0,5ммол, 90мг), порошкоподібними 4А молекулярними ситами (прибл. 100мг) і 4-(трифлуорметил)бензолбороновою кислотою (1ммол). Після перемішування реакційної суміші протягом ночі при кімнатній температурі суспензію фільтрують та очищають флеш хроматографією.

в) 2-[4-(4-Трифлуорметил-фенокси)-феніл]-етиламін

ВОС-групу видаляють перемішуванням сполуки, отриманої згідно наведеному вище п. б), у гідрохлоридній кислоті/ТГФ (0,5мл конц.

HCl/1,5мл ТГФ) протягом 2 годин при кімнатній температурі перед тим, як її зробили основною додаванням 10,5мл 1М NaOH/вода. Вільний амін екстрагують дихлорметаном 3×10мл, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. Вихід 0,32ммол (62%).

г) 2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-[4-(трифлуорметил)фенокси]-феніл}етил)-ацетамід Названу сполуку отримують способом аналогічним описаному у Приклад 42 е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 8,05 (t, J=5,6Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,08 (dd, J=20,1, 8,5Гц, 4H), 4,20 (dd, J=6,2, 4,8Гц, 1E), 3,29 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,73 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,57-2,36 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 422,3 [МН<sup>+</sup>]

Наступні сполуки отримують відповідно способом, аналогічним описаному вище у Прикладі 114,

Приклад 115

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[4-(4-метоксифенокси)феніл]етил}-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,54 (s, 1H), 8,01 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,97-6,91 (m, 4H), 6,83 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,18 (dd, J=6,2, 4,6Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,55-2,33 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 384,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 116

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-[4-трифлуорметоксиіфенокси]феніл}етил)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,07 (td, J=6,4, 4,0Гц, 2H), 6,99 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,20 (dd, J=6,1, 4,7Гц, 1H), 3,27 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,71 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H). ХІАТ-МС m/z: 438,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 117

N-{2-[4-(4-Хлорфенокси)феніл]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 8,04 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (dd, J=12,4, 3,5Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,01-6,95 (m, 4H), 4,20 (dd, J=6,1, 4,7Гц, 1H), 3,26 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,70 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,57-2,34 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 388,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 118

N-{2-[4-(4-Ацетилфенокси)феніл]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 20,55 (s, 1H), 8,05 (t, J=5,7Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,04 (t, J=8,8Гц, 4H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,73 (t, J=7,2Гц, 2H), 2,58-2,35 (m, 5H).

ХІАТ-МС m/z: 396,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 119

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2[4-(піридин-3-ілокси)феніл]етил}-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 355,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 120

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-(2-{4-[(6-метоксипіридин-3-іл)окси]феніл}етил)-ацетамід

ХІАТ-МС m/z: 385,1 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 121

N-{2-[4-(4-Ціанофенокси)феніл]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,57 (s, 1H), 8,05 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,8Гц, 4H), 4,20 (dd, J=6,1, 4,8Гц, 1H), 3,28 (q, J=6,7Гц, 2H), 2,73 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,56-2,36 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 379,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 122

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[4-(4-метилфенокси)феніл]етил}-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, 1H), 8,03 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 4H), 6,89 (d, J=8,2Гц, 4H), 4,20 (dd, J=6,0, 4,5Гц, 1H), 3,25 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,68 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,56-2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

ХІАТ-МС m/z: 368,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 123

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-{2-[4-(4-флуорфенокси)феніл]етил}-ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,53 (s, 1H), 8,02 (t, J=5,5Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 7,02 (tt, J=4,5, 2,3Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,18 (dd, J=6,0, 4,7Гц, 1H), 3,24 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,54-2,33 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 372,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 124

N-(2-Дифеніл-4-іл-2-гідрокси-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

а) 4-Фенілфенілоксиран

4-Феніл-(а-бромацетофенон), 8,25г (0,030мол), перемішують у метанолі (150мл). Додають порціями натрій боргидрид (3,80г; 0,10мол), що призводить до екзотермічної реакції та гомогенної реакційної суміші. Після 20 годин, додають воду (600мл) і суміш екстрагують дихлоретаном (500мл). Органічну фазу випаровують, що дає 7,25г сирого продукту. ЯМР-аналіз показує переважну 1:1 суміш епоксиду та віцінального бромза-міщеного спирту

б) 2-Аміно-1-дифеніл-4-іл-етанол

Отриману за наведеним вище п. а) суміш продуктів розчиняють у ТГФ (прибл. 100мл) та додають великий надлишок концентрованого аміаку та етанолу, що дає гомогенну систему. ТШХ-аналіз після 4 годин показує тільки вихідні матеріали. Легке підвищення температури дає недостатнє удосконалення і кінцеву суміш нагрівають до 70°C у герметичному посуді протягом 20 годин. ТШХ-аналіз показує відсутність вихідних матеріалів та ЯМР-аналіз показує складну суміш продуктів. Випаровують розчинники та додають дихлорметан (150мл), що дає осад. Суміш фільтрують та тверду складову, приблизно 3,8г, та фільтрат аналізують за допомогою ТШХ та ЯМР. Аналізи показують суміші продуктів, але, можливо, з очікуваним продуктом у твердій фазі. Твердий зразок (1,04г) очищають хроматографією на силікагелі (200мл), застосовуючи дихлорметан/метанол/концентрований аміак (90+10+1) як елюент. Випаровування чистих фракцій дає 0,62г названої сполуки.

в) N-(2-Дифеніл-4-іл-2-гідрокси-етил)-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід Названу сполуку

отримують способом аналогічним тому, що описано в Прикладі 42е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,57 (s, 1H), 8,10 (q, J=5,8Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (t, J=8,5Гц, 4H), 7,45 (q, J=7,7Гц, 4H), 7,35 (t, J=7,3Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,66 (t, J=3,7Гц, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,59 (dt, J=15,5, 3,5Гц, 1H), 2,52 -2,39 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 336,3 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 125

N-[2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-2-метоксиетил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

а) 4-(2-Аміно-1-метоксиетил)-дифеніл

4-Вініл-дифеніл, 1,70г (9,4ммол), розчиняють у метанолі (10мл) та дихлорметані (15мл). Через 30 хвилин додають бром 0,48мл (9,4ммол), розчинений у метанолі (10мл), ТШХ-аналіз показує повну реакцію. Суміш розбавляють дихлоретаном та додають до водного розчину натрій гідроген сульфід та суміш струшують. Дихлорметанову фазу промивають водним натрій гідроген карбонатом та водою і випаровують, що дає 2,81г продукту. Продукт очищають хроматографією на силікагелі (силікагель (200мл) гептаном/ етил ацетатом (95+5), що дає 1,00г (39%) чистого 4-(2-бром-1-метоксиетил)-дифенілу. 4-(2-бром-1-метокси-етил)-дифеніл, 1,00г (3,64ммол), розчиняють у етанолі (20мл) і додають великий надлишок концентрованого аміаку (20мл). Суміш нагрівають до 100° С у герметичному посуді протягом 16 годин та випаровують. Хроматографія на силікагелі (180мл) з дихлоретаном у послідовності-дихлорметан/ метанол/ концентрований аміак (90+10+1) дає 0,47г (61%) названої сполуки.

б) N-[2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-2-метоксиетил]-2-{2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

Названу сполуку отримують способом аналогічним описаному у Прикладі 42 е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (β, 1H), 8,16 (d, J=5,5Гц, 1H), 7,78 (d, J=6,2Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,47 (t, J=7,6Гц, 2H), 7,42-7,34 (m, 3H), 4,29 (dt, J=7,8, 5,0Гц, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H).

ХІАТ-МС m/z: 368,2 [МН<sup>+</sup>]

Приклад 126

N-[2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метилацетамід

а) (4-Фенілфенетил)-N-метиламін

До 4-Фенілфенетиламіну, 0,48г (2,4ммол), додають надлишок метилформату (5мл), і для покращення розчинності додають дихлорметан (5мл). Гетерогенну реакційну суміш тримають під зворотним холодильником, що дає розчин через 20 годин. ЯМР-аналіз зразка показує найбільш повну конверсію до N-форміламіну Реакційну суміш випаровують, що дає 0,47г (87%). Формільну сполуку, 0,47г (2,09ммол), розчиняють у ТГФ та додають 2,1мл 1,0М літій алюміній гідриду (2,1ммол) у ТГФ. ТШХ-аналіз після 20 годин показує тільки вихідний матеріал, та додають 2мл (2ммол) розчину літій алюміній гідриду. Після 1год. аналіз показує вихідний матеріал, та суміш нагрівають під зворотним холодильником. Після 1,5 годин утворюється осад, вихідний матеріал

витрачено, і додають тетрагідрофуран (15мл). Суміш гасять наступним додаванням води (0,15г), 15% водного натрій гідроксиду (0,15г) та води (0,45г). Суміш фільтрують та випаровують, що дає 0,33г сирого продукту. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (100мл), застосовуючи дихлорметан/метанол/концентрований аміак (90+10+1) як елюент. Випаровування чистих фракцій дає 78мг (18 %) названої сполуки.

б) N-[2-(1'-Дифеніл-4-іл)-етил]-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-N-метилацетамід

Названу сполуку отримують способом аналогічним описаному у Прикладі 42 е).

ХІАТ-МС m/z: 352,3 [M<sup>+</sup>]

Приклад 127

2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фенілетиніл)піперидин-1-іл]етил-ацетамід

а) 4-(Фенілетиніл)піперидин

N-ВОС-4-етинілпіперидин, 0,5г (2,40ммол), та йодбензол, 0,29мл (2,64ммол) розчиняють у триетиламіні (9мл) та пропускають кілька хвилин аргон. Додають мідь(I) йодид, 0,087г (0,5ммол), та біс[трифенілфосфін]паладій дихлорид, 0,070г (0,1ммол), суміш нагрівають до 82°C у закритому посуді протягом 17 годин. ТШХ-аналізом показано повну реакцію. Триетиламін випаровують і суміш очищають хроматографією на силікагелі (75мл), застосовуючи гептан/етил ацетат (4 + 1) як елюент. Випаровування чистих фракцій дає 0,497г (73%) М-ВОС-4-(фенілетиніл)піперидину. Захищений піперидин, 0,497г (1,74ммол), розчиняють у дихлорметані та додають трифлуороцтову кислоту (1мл). Реакція завершується за 20 годин, суміш випаровують, що дає масло. ЯМР-аналіз показує чистий амоній трифлуорацетат, забруднений трифлуороцтовою кислотою. Продукт розчиняють у дихлорметані та екстрагують водним натрій гідроген карбонатом та водою. Випаровування розчинника дає 0,284г (88%) названої сполуки.

б) 2-[4-(Фенілетиніл)піперидин-1-іл]етанамін

4-(Фенілетиніл)піперидин (0,5ммол, 92мг) розчиняють у ацетонітрилі (безводний 4А, 4мл) разом з брометилфталімідом (0,5ммол, 128мг) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2ммол, 276мг). Реакційну суміш нагрівають під зворотним холодильником протягом 3годин, розріджують етилацетатом (50мл) та промивають HCl/вода (1М, 50мл). Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. Захисну групу видаляють перемішуванням сполуки у метиламіні (33% у етанолі, 5мл) протягом інших 3 годин. Суміш випаровують, розріджують етилацетатом (50мл) та промивають NaOH (1М, 50мл). Органічну фазу висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та випаровують до сухого стану. Сирий продукт застосовують без подальшого очищення.

в) 2-(2,5-Діоксоімідазолідин-4-іл)-N-[2-(4-фенілетиніл)піперидин-1-іл]етил-ацетамід

Названу сполуку отримують способом аналогічним описаному у Прикладі 42 е).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,96 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,34 (dd, J=6,3, 28,1Гц, 5H), 4,35 (s, 1H), 3,82 -1,88 (m, 15H).

ХІАТ-МС m/z: 369,3 [M<sup>+</sup>]

Приклад 128

N-{2-[(4-Бромбензил)окси]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

а) 2-{4-Бром-бензилокси}-етиламін гідрохлорид

Натрій гідрид (60% у маслі, 0,613г, 15ммол) додають малими порціями через 5 хвилин до розчину трет-бутил N-(2-гідроксиетил)-карбамату (1,771г, 10,99ммол), 4-бромбензилброміду (2,676г, 10,708ммол) у диметилформаміді (50мл). Суміш перемішують протягом 2 годин при помірній температурі під аргон. Суміш розділяють між водою (250мл), етилацетатом (50мл) та гептаном (50мл). Органічні фази промивають два рази водою (30мл). Випаровування дає 3,13г чистого масла. Масло перемішують у 2,5М HCl в етилацетаті (50мл) протягом 2 годин. Фільтрування та промивання етилацетатом дає названу сполуку (2,256г, 98,1% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,16 (3H, bs); 7,55 (2H, d); 7,36 (2H, d); 4,51 (2H, s); 3,64 (2H, t); 2,99 (2H, t).

ХІАТ-МС m/z: 229,9; 231,9 [M<sup>+</sup>]

б) N-{2-[(4-бромбензил)окси]етил}-2-(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)-ацетамід

Названу сполуку отримують способом аналогічним описаному у Прикладі 42 е).

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,56 (1H, s); 8,08 (1H, t); 7,81 (1H, s); 7,54 (1H, d); 7,30 (1H, d); 4,45 (2H, s); 4,20 (1H, m); 3,25 (2H, q); 2,50 (2H, p); 2,50 (2H, m).

ХІАТ-МС m/z: 370; 372 [M<sup>+</sup>]

Приклад 129

2-(1,1'-Дифеніл-4-іл)-2-оксоетил(2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)ацетат

Гідантоїноцтова кислота (109мг, 0,69ммол), 2-бром-4'-фенілацетофенон (191мг, 0,69ммол) та N-етил-діізопропіламін (120мкл, 0,70ммол) перемішують у диметилформаміді (5,0мл) при 50°C протягом 3 годин. Випаровування та хроматографія на силікагелі (дихлорметан/метанол: 100/3) дає 123мг названої сполуки з 50,1% виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,68 (1H, s); 8,06 (2H, d); 7,90 (1H, s); 7,87 (2H, d); 7,77 (2H, d); 7,55-7,42 (3H, m); 5,55 (2H, d); 4,32 (1H, dt); 2,90 (2H, d).

ХІАТ-МС m/z: 353,1 [M<sup>+</sup>]

Фармакологічний приклад

Аналіз виділеного ферменту

Рекомбінантний каталітичний домен MMP12 людини може бути експресованим та очищеним як описано Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Очищений фермент можна застосовувати для моніторингу активності інгібіторів наступним чином: MMP12 (50нг/мл кінцева концентрація) інкубують 60 хвилин при кімнатній температурі з синтетичним субстратом Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH<sub>2</sub> у аналітичному буфері (0,1М буфер "Tris-HCl" (торгова марка), pH7,3, що містить 0,1М NaCl, 20ммол CaCl<sub>2</sub>, 0,020ммол ZnCl та 0,05% (маса в об'ємі) "Brij 35" (торгова марка) детергент) у присутності (5 концентрацій) або відсутності

інгібіторів. Активність визначають виміром флуоресценції при  $\lambda_{\text{експ}}$  320нм та  $\lambda_{\text{еміс}}$  405нм. Відсоток інгібування розраховують наступним чином:  $\% \text{ Інгібування} = \frac{[\text{Флуоресценція}_{\text{плюс інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фонова}}]}{[\text{Флуоресценція}_{\text{мінус інгібітор}} - \text{Флуоресценція}_{\text{фонова}}]}$ .

Наприклад, наступна таблиця показує дані  $IK_{50}$  для типових вибраних з винаходом сполук, при аналізі ферменту MMP12.

| Сполука Прикладу No. | MMP12 людини $IK_{50}$ (мкм) |
|----------------------|------------------------------|
| 1                    | 0,022                        |
| 2                    | 0,007                        |
| 5                    | 0,032                        |
| 14                   | 0,006                        |
| 21                   | 0,008                        |
| 22                   | 0,015                        |
| 23                   | 0,006                        |
| 24                   | 0,004                        |
| 26                   | 0,017                        |
| 27                   | 0,005                        |