



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77408** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)**A61K 31/4166** (2006.01)**A61P****19/08**

(2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)**A61P 19/10** (2006.01)**A61K 31/427****A61P 25/00****A61K 31/438****A61P 25/02** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61K 31/444** (2006.01)**A61P 27/02** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)**A61P 29/00****A61K 31/496****A61P 35/00****A61K 31/506****A61P 35/04** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61P 37/08** (2006.01)**A61P 1/02** (2006.01)**A61P 43/00****A61P 1/04** (2006.01)**C07D 223/00****A61P 1/16** (2006.01)**C07D 233/76** (2006.01)**A61P 7/02** (2006.01)**C07D 233/78** (2006.01)**A61P 9/00****C07D 401/04** (2006.01)**A61P 9/04** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**A61P 11/00****C07D 403/04** (2006.01)**A61P 11/02** (2006.01)**C07D 403/06** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**A61P 15/00****C07D 405/14** (2006.01)**A61P 17/04** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A61P 17/06** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)**A61P 19/00****C07D 417/14** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**A61P 19/04** (2006.01)**C07D 471/10** (2006.01)**A61P 19/06** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ  
ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 2003098168

(22) 13.03.2002

(24) 15.12.2006

(86) PCT/SE02/00478, 13.03.2002

(31) 0100902-6

(32) 15.03.2001

(33) SE

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Ерікссон Андерс, SE, Лепісте Матті, SE, Лундквіст Мікаель, SE, Мунк Аф Росенскельд, SE, Златоїдські Паволь, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) Chemical Abstracts, Volume 65, 1966, ABSTRACT No. 13684 h

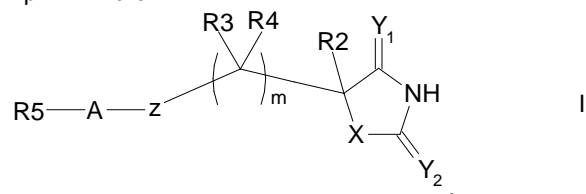
STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession number 1968:506154, Document number 69:106154

WO 9906361 A2, 11.02.1999

WO 9924399 A1, 20.05.1999

WO 0105756 A1, 25.01.2001

(57) 1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль



де

X є NR<sub>1</sub>;Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> є O;Z вибрано з групи: SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>) або N(R<sub>7</sub>)SO<sub>2</sub>;

m дорівнює 1;

A вибрано з групи: безпосередній зв'язок або (C<sub>1</sub>-6)алкіл,R<sub>1</sub> є H або (C<sub>1</sub>-3)алкіл;(13) **C2**(11) **77408**(19) **UA**

R2 та R3 незалежно вибрані з групи: H, (C1-6)алкіл та феніл,  
R4 є H;

R6 вибрано з групи: H, (C1-6)алкіл, (C1-6)алкілфеніл та (C1-6)алкілгетероарил;

як варіант, R2 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 6 кільцевих атомів, або R3 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 6 кільцевих атомів;

R5 представляє моноциклічну або дициклічну групу, яка містить одну або дві кільцеві структури, кожна з яких містить до 6 кільцевих атомів, що незалежно вибрано з групи: циклоалкіл, феніл, гетероциклоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, (C1-6)алкіл, (C1-6)алкоксил та ціаногрупа, де будь-який алкіл у будь-якому заміснику може бути сам, як варіант, заміщений однією чи більше групами, що вибрано з галогену;

коли R5 представляє дициклічну групу, кожна кільцева структура об'єднана з наступною кільцевою структурою безпосереднім зв'язком, -O-, (C1-6)алкілом або конденсована з наступною кільцевою структурою;

R7 є H;

за умови, що:

коли R1 є H, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R6), R6 представлений H, R2 представлений H, R3 представлений H та A представлений безпосереднім зв'язком, тоді R5 не є феніл, p-етоксифеніл, m-метилфеніл; p-метилфеніл; p-хлорфеніл або 2-піримідиніл;

коли R1 є H, Z є SO<sub>2</sub>N(R6), R6 є (C1-6)алкіл, R2 є H, R3 є (C1-6)алкіл, R3 та R6 об'єднані з утворенням 5-членного кільця, та A є безпосереднім зв'язком, тоді R5 не є феніл.

2. Сполука формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R1 представлений H, а Z представлений SO<sub>2</sub>N(R6).

3. Сполука за будь-яким з п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R2 є H або (C1-6)алкіл.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R3 є H або метил.

5. Сполука формули I за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R3 та R6 разом утворюють 5- або 6-членне кільце.

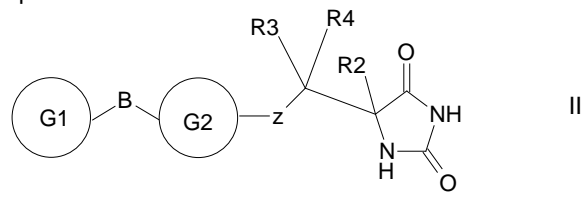
6. Сполука формули I за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R5 містить, необов'язково, одно- або двічі заміщений феніл або гетероарильні 5- або 6-членні кільця.

7. Сполука формули I за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R5 представлений дициклічною групою.

8. Сполука формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R1 представлений H, R2 є H, R3 представлений H, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R6), R6 є H, (C1-4)алкіл, бензил або CH<sub>2</sub>-піридил, A є безпосереднім зв'язком, та R5 представлений дициклічною групою, що містить дві, як варіант, заміщені кільцеві структури.

9. Сполука формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R1 представлений H, R2 є H або метил, R3 є H або метил, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R6), R6 представлений H, A є безпосереднім зв'язком, та R5 представлений дициклічною групою, що містить дві, як варіант, заміщені кільцеві структури.

10. Сполука формули II або її фармацевтично прийнятна сіль



де

кожний з G1 та G2 є моноциклічною кільцевою структурою, що містить до 6 кільцевих атомів, що незалежно вибрані з групи: феніл, гетероциклоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, ціаногрупа, (C1-6)алкіл та (C1-6)алкоксил, де будь-який алкіл у будь-якому заміснику може бути сам, як варіант, заміщений однією чи більше групами, вибраними з галогену;

Z представлений SO<sub>2</sub>N(R6);

B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, O або -CH<sub>2</sub>;

R2 вибрано з групи: H або (C1-6)алкіл,

R3 є H або (C1-3)алкіл;

R6 є H, або R6 є (C1-3)алкіл, як варіант, заміщений фенілом;

як варіант, R2 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 6 кільцевих атомів, або R3 та R6 можуть бути об'єднаними з утворенням кільця, що містить до 6 кільцевих атомів.

11. Сполука формули II за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де B є безпосереднім зв'язком або O.

12. Сполука формули II за пп. 10-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R3 представлений H.

13. Сполука формули II за будь-яким з пп. 10-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R6 є H, бензил або метилепіридин.

14. Сполука формули II за будь-яким з пп. 10-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де G1 та G2, кожний, вибрано з групи: феніл або гетероарил.

15. Сполука формули II за будь-яким з пп. 10-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R3 та R6 разом утворюють 5- або 6-членне кільце.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули II за п. 10 або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятний носій.

18. Спосіб лікування опосередкованих металопро-теїназою хвороби або стану, який включає введення теплокровній тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або формули II або її фармацевтично прийнятну сіль.

19. Застосування сполуки формули I або формули II або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування при ліку-

ванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназними ферментами.

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

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

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

Металопротеїнази було пов'язано з багатьма хворобами або станами. Інгібування активності одної чи більше металопротеїназ може бути дуже корисним при цих хворобах або станах, наприклад: різних запальних та алергічних хворобах, як-то, запалення суглобів (особливо ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра), запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальна хвороба кишечника, виразковий коліт та гастрит), запалення шкіри (особливо псоріаз, екзема, дерматит); при метастазах або інвазії пухлин; при хворобі, асоційованій з нерегульованою деградацією екстрацелюлярної матриці, як-то остеоартрит; при резорбтивній хворобі кісток (як-то остеопороз та хвороба Педжета); при хворобах, асоційованих з

порушенням ангиогенезом; асоційована з діабетом посилена корекція колагену, хвороба зубів (як-то гінгівіт), покриття виразками рогової, покриття виразками шкіри, постоперативні стани (як-то анастамоз товстої кишки) та загоєння поранень шкіри; демієлінізуючі хвороби центральної та периферійної нервових систем (як-то розсіяний склероз); хвороба Альцгеймера; корекція екстрацелюлярної матриці, яку спостерігають при серцево-судинних хворобах, як-то рестеноз та атеросклероз; астма, риніт; та хронічні обструктивні хвороби легенів (COPD).

MMP12, відома також як еластаза або металоеластаза макрофагів, була спочатку клонована у мишах [Shapiro et al. // J. Biol. Chem. – 1992. – 267. – Р. 4664] та у людині ними ж у 1995р. MMP-12 преференційно експресується в активованих макрофагах, та показано, що вона секретується з альвеолярних макрофагів курців [Shapiro et al. // J. Biol. Chem. - . 1993. – 268. – Р. 23824], а також у пінних клітинах в атеросклеротичних ураженнях [Matsumoto et al. // Am. J. Pathol. – 1998 – 153. – Р. 109]. Мишача модель COPD базується на контрольному зараженні мишей сигаретним димом протягом 6 місяців, двома сигаретами 6 днів на тиждень. Після цієї обробки у диких мишей виникає емфізема легенів. Коли уражених MMP12 мишей тестували у цій моделі, у них не виникало значної емфіземи, чітко вказуючи, що MMP-12 є ключовим ферментом у патогенезі COPD. Роль MMP, як-то MMP12 у COPD (емфізема та бронхіт) обговорено у [Anderson, Shinagawa. Current Opinion in Anti-inflammation and Immunomodulatory Investigational // Drugs. – 1999. – 1. – Р. 29-38]. Нещодавно було виявлено, що паління збільшує інфільтрацію макрофагів та похідну від макрофагів експресію MMP-12 у бляшках Кангаварі сонної артерії людини [Matetzky S., Fishbein M.C. et al. // Circulation. Suppl. S. – 2000. - 102(18). – Р. 36-39].

MMP13, або колагеназа 3, була спочатку клонована з похідної з пухлин мозку бібліотеки кДНК [Freije J.M.P. et al. // J. Biol. Chem. – 1994. - 269(24). – Р. 16766- 16773]. ПЛР-РНК-аналіз РНК з великого числа тканин показав, що експресія MMP13 була обмежена карциномами мозку, оскільки вона не була виявлена у фіброаденомах мозку, нормальних або спочиваючих грудних залозах, плаценті, печінці, яєчнику, матці, простаті або заушній залозі або у лініях клітин раку мозку (T47-D, MCF-7 та ZR75-1). На додаток до цього спостереження MMP13 було виявлено у трансформованих епідермальних кератиноцитах [Johansson N. et al. // Cell Growth Differ. – 1997. - 8(2). – Р. 243-250], сквамозно-клітинній карциномі [Johansson N. et al. // Am. J. Pathol. – 1997. - 151(2). – Р. 499-508] та епідермальних пухлинах [Airola K. et al. // J. Invest. Dermatol. - 1997. - 109(2). – Р. 225-231]. Ці результати підт-

верджують, що MMP13 секретується у трансформованих епітеліальних клітинах та може бути включеною у деградацію екстрацелюлярної матриці та клітино-матричну взаємодію, пов'язану з метастазом, як зокрема спостерігали при ураженнях раком мозку та при злоякісному рості епітелію при карциногенезі шкіри.

Нещодавно опубліковані дані свідчать, що MMP13 грає роль в обороті інших сполучних тканин. Наприклад, сумісна з MMP13-субстратною специфічністю та перевагою стосовно розкладання колагену типу II [Mitchell P.G. et al. // J. Clin. Invest. – 1996. – 97(3). – P. 761-768; Knauper V. et al. // Biochem. J. – 1996. – 271. – P. 1544-1550], MMP13, як припущено, грає роль протягом первинного утворення кісток та корекції скелета [Stahle-Backdahl M. et al. // Lab. Invest. – 1997. – 76(5). – P. 717-728; Johansson N. et al. // Dey. Dyn. – 1997. – 208(3). – P. 387-397], при деструктивних хворобах суглобів, як-то ревматоїдний та остеоартрит [Wemicke D. et al. // J. Rheumatol. – 1996. – 23. – P. 590-595; Mitchell P.G. et al. // J. Clin. Invest. – 1996. – 97(3). – P. 761-768; Lindy O. et al. // Arthritis Rheum. – 1997. – 40(8). – P. 1391-1399]; та при асептичному ослабленні заміни суглобу стегна [Imai S. et al. // J. Bone Joint Surg. Br. – 1998. – 80(4). – P. 701-710]. MMP13 також залучено у хронічному пародонтозі дорослих, оскільки вона локалізована в епітелії хронічно запаленої слизової тканини ясен людини [Uitto V.J. et al. // Am. J. Pathol. – 1998. – 152(6). – P. 1489-1499] та при корекції колагенної матриці при хронічних пораненнях [Vaalamo M. et al. // J. Invest. Dermatol. – 1997. – 109/0. – P. 96-101].

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

Експресія MMP9 звичайно обмежена кількома типами клітин, включаючи трофобласти, остеокласти, нейтрофіли та макрофаги. Однак, її експресію можна індукувати у тих же самих клітинах та у інших типах клітин кількома посередниками, включаючи обробку клітин факторами росту або цитокінами. Вони є посередниками, часто залученими у початкову запальну реакцію. Як інші секретовані MMP, MMP9 вивільняється як неактивний профермент, який далі розщеплюється з утворенням активного ферменту. Потрібні для цієї активації протеази *in vivo* невідомі. Баланс активної MMP9 відносно неактивного ферменту далі регулюється *in vivo* взаємодією з TIMP-1 (Інгібітор тканинної металопротеїнази-1), природно існуючим білком. TIMP-1 приєднується до С-термінального регіону MMP9, призводячи до інгібування каталітичного домену MMP9. Баланс індукованої експресії про-MMP9, розщеплення про- в активну MMP9 та наяв-

ність TIMP-1 комбінують для визначення кількості каталітично активної MMP9, яка є присутньою на локальній ділянці. Протеолітично активна MMP9 атакує субстрати, які включають желатин, еластин та природні колагени типу IV та типу V; вона не має активності проти природного колагену типу I, протеогліканів або ламінінів.

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

Вивільнення MMP-9, виміряне з використанням ферментного імунодослідження, було значно підвищеним у тканинних рідинах та в АМ-надосадкових рідинах від нелікованих астматиків порівняно з астматиками з інших популяцій [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol. – 1997. – 17(5). – P. 583-591]. Також, збільшену експресію MMP9 виявлено у деяких інших патологічних станах, свідчаючи про залучення MMP9 у хворобливі процеси, як-то COPD, артрит, метастаз пухлин, хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз та руйнування тромбоцитів при атеросклерозі, призводячи до гострих коронарних станів, як-то інфаркт міокарду.

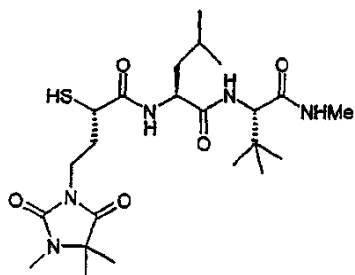
MMP-8 (колагеназа-2, нейтрофільна колагеназа) є ферментом розміром 53 кДа родини матричних металопротеїназ, що преференційно експресується у нейтрофілах. Останні дослідження свідчать, що MMP-8 експресується також в інших клітинах, як-то остеоартритні хондроцити [Shlopov et al. // Arthritis Rheum. – 1997. – 40. – P. 2065]. Вироблені нейтрофілами MMP можуть викликати корекцію тканини, а тому блокування MMP-8 повинно мати позитивний вплив при фіброзних хворобах, наприклад, легенів, та при дегративних хворобах типу емфіземи легенів. MMP-8 була також виявлена як зверхрегульована при остеоартриті, що свідчить, що блокування MMP-8 може також бути корисним при цій хворобі.

MMP-3 (стромеліназа-1) є ферментом розміром 53 кДа родини матричних металопротеїназ. Активність MMP-3 продемонстрована у фібробластах, виділених із запалених ясен [Uitto V.J. et al. // J. Periodontal Res. – 1981. – 16. – P. 417-424], та рівні ферменту скорельовані з суворістю хвороби ясен [Overall C.M. et al. // J. Periodontal Res. – 1987. – 22. – P. 81-88]. MMP-3 продукується також у базальних кератиноцитах при багатьох хронічних виразках [Saarialho-Kere U.K. et al. // J. Clin. Invest. – 1994. – 94. – P. 79-88]. Білок та мРНК MMP-3 виявлені у базальних кератиноцитах, межуючих, але на відстані, від краю поранення, в якому можливо представлені ділянки проліферуючого епідермісу. MMP-3 може тим заважати загоєнню епідермісу. Кілька дослідників продемонстрували стійке підвищення MMP-3 у синовіальних рідинах від пацієнтів з ревматоїдним та остеоартритом порівняно з контролем [Walakovits L.A. et al. // Arthritis Rheum. – 1992. – 35. – P. 35-42; Zafarullah M. et al. // J. Rheumatol. – 1993. – 20. – P. 693-697]. Ці дослідження дають основу для думки, що інгібітор MMP-3 лікуватиме хвороби, при яких залучено

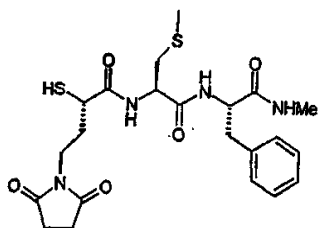
руйнування екстрацелюлярної матриці, що призводить до обумовленого інфільтрацією лімфоцитів запалення або втрати структурної цілісності, необхідної для функції органу.

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

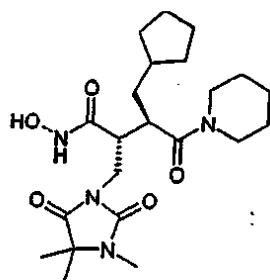
Багато відомих сполук інгібіторів MMP розглядають у [Whittaker M. et al. // *Chemical Reviews.* – 1999. – 99(9). – Р. 2735-2776]. Автори цієї роботи констатують, що ефективний інгібітор MMP потребує зв'язувальної цинк групи або ZBG (функціональної групи, здатної хелатувати активну ділянку з іоном цинку(II)), щонайменше одної функціональної групи, яка забезпечує водневий зв'язок з основою ферменту, та одного чи більше бічних ланцюгів, які забезпечують ефективну ван-дер-ваальсівську взаємодію з ділянками ферменту. Зв'язувальні цинк групи у відомих інгібіторах MMP включають карбоксильні групи, гідроксамові групи, сульфгідрильні групи або меркаптогрупи, тощо. Наприклад, у [Whittaker M. et al. // *Chemical Reviews.* – 1999. – 99(9). – Р. 2735-2776] обговорюють такі інгібітори MMP:



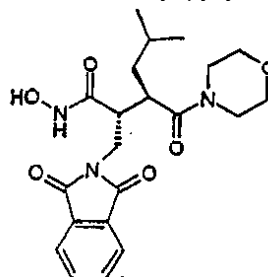
Вищенаведена сполука створена для клінічної розробки. Вона має меркаптоацильну зв'язувальну цинк групу, триметилгідантоїнілетильну групу в положенні P1 та лейциніл-трет-бутилгліциніловий скелет.



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

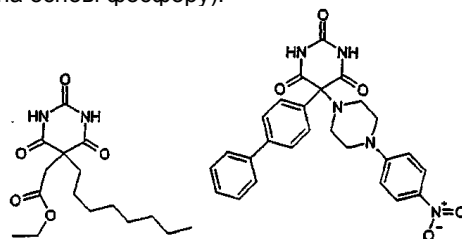


Вищенаведена сполука була розроблена для лікування артрити. Вона має неперитидну сукциніл-гідроксаматну зв'язувальну цинк групу та триметилгідантоїнілетильну групу в положенні P1.



Вищенаведена сполука є фталімідним похідним, що інгібує колагенази. Вона має неперитидну сукциніл-гідроксаматну зв'язувальну цинк групу та циклічну імідну групу в положенні P1.

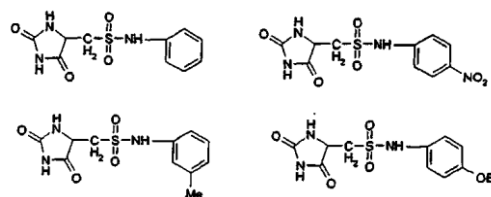
Також обговорюються [Whittaker M. et al. // *Chemical Reviews.* – 1999. – 99(9). – Р. 2735-2776] інші інгібітори MMP, що мають циклічну імідну групу в положенні P1 та різні зв'язувальні цинк групи (сукцинілгідроксаматну, карбоксильну, тіолову, групу на основі фосфору).



Вищенаведені сполуки виявлені як гарні інгібітори MMP8 та MMP9 [WO, 98/58925; WO, 98/58915]. Вони мають піримідин-2,3,4-трионову зв'язувальну цинк групу,

Наступні сполуки невідомі як інгібітори MMP:

Описано синтез [Lora-Tamayo M. et al. // *An. Quim.* – 1968. – 64(6). – Р. 591-606] наступних сполук, як можливого антиракового засобу:

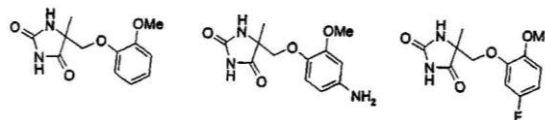


Описано синтез та протисудорожну активність [CH, 151744, 19.11.1973; CH, 152617, 02.02.1974] наступних сполук:

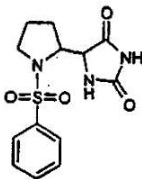
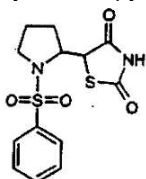


де: R=4-NO<sub>2</sub>, 4-OMe, 2-NO<sub>2</sub>.

Описує [US, 3529019, 15.09.1870] наступні сполуки, які використовують як інтермедіати:

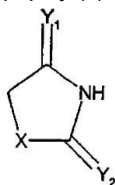


Заявка [WO, 00/09103] описує сполуки корисні при лікуванні порушень зору, включаючи такі:



Ми виявили новий клас сполук, що є інгібіторами металопротеїназ та представляють особливий інтерес стосовно інгібування MMP, як-то MMP-12. Сполуки є інгібіторами металопротеїнази, що мають зв'язувальну метал групу, якої нема у відомих інгібіторах металопротеїнази. Зокрема, ми відкрили сполуки, що є потужними інгібіторами MMP12 та мають потрібні профілі активності. Сполуки за винаходом мають корисну потужність, селективність та/або фармакокінетичні властивості.

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



де:

X – вибрано з групи: NR1, O, S;

$Y_1, Y_2$  – незалежно вибрані з групи: O, S:

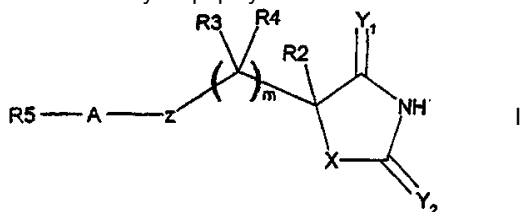
R1 – вибрано з групи: H, алкіл, галогеналкіл.

Будь-які вищенаведені алкіл групи можуть бути лінійними чи розгалуженими; будь-яка вищенаведена алкіл група представлена переважно (C1-7) алкілом та найпереважніше (C1-6) алкілом.

Сполука інгібітору металопротеїнази є сполукою, що інгібує активність ферменту металопротеїнази, наприклад, MMP. Як не обмежувальний приклад, сполука інгібітору може виявляти величини  $IK_{50}$  in vitro 0,1-1000нмоль/л, переважно в межах 0,1-1000нмоль/л.

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

Згідно з першим аспектом винаходу нами запропоновані сполуки формули I



де:

X - вибрано з групи: NR1, O, S;

$Y_1, Y_2$  - незалежно вибрані з групи: O, S;

Z - вибрано з групи:  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$ ,  $\text{N(R7)SO}_2$ ,  $\text{N(R7)SO}_2\text{N(R6)}$ ;

$m$  - дорівнює 1 або 2;

А - вибрано з групи: безпосередній зв'язок, (C1-6) алкіл, (C1-6) галогеналкіл, або (C1-6) гетероалкіл, що містить гетерогрупу, яку вибрано з груп: N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, або містить дві гетерогрупи, які вибрані з груп: N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> та розділені щонайменше двома атомами карбону;

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

R2, R3 - кожний незалежно вибрані з групи: Н, галоген (переважно фтор), алкіл, гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкіларил, алкіл-гетероарил, гетероалкіл-арил, гетероалкіл-гетероарил, арил-алкіл, арил-гетероалкіл, гетероарил-алкіл, гетероарил-гетероалкіл, арил-арил, арил-гетероарил, гетероарил-арил, гетероарил-гетероарил, циклоалкіл-алкіл, гетероциклоалкіл-алкіл;

R4 - кожний незалежно вибрані з групи: H, галоген (переважно фтор), (C1-3) алкіл або галоалкіл:

R6 - вибрані з групи: Н, алкіл, гетероалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкіларил, алкіл-гетероарил, гетероалкіл-арил, гетероалкіл-гетероарил, арилалкіл, арил-гетероалкіл, гетероарил-алкіл, гетероарил-гетероалкіл, арил-арил, арил-гетероарил, гетероарил-арил, гетероарил-гетероарил;

Кожний з радикалів R2, R3 та R6 можуть, як варіант, бути незалежно заміщеними однією чи більше (переважно однією) групами, що вибрано з груп: алкіл, гетероалкіл, арил, гетероарил, галоген, галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галоалкоксил, тіол, алкілтіол, арилтіол, алкілсульфон, галогеналкілсульфон, арилсульфон, аміносұлфон, N-алкіламіносұлфон, N,N-діалкіламіносұлфон, ариламіносұлфон, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, ціаногрупа, сульфонаміногрупа, алкілсульфонаміногрупа, арилсульфонаміногрупа, амідиногрупа, N-аміносұлфон-амідиногрупа, гуанідиногрупа, N-ціано-гуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, 2-нітроетен-1,1-діамін, карбоксил, алкіл-карбоксил, нітро;

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

R5 - моноциклічна, дициклічна або трициклічна група, що містить одну, дві або три кільцеві структури, кожна з яких до 7 кільцевих атомів, що незалежно вибрані з груп: циклоалкіл, арил, гетероцик-

лоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, алкіл, алкоксил, галоалкоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, алкілсульфонаміногрупа, алкілкарбоксіаміногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, тіол, алкілтіол, алкілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, алкіламіносальфоніл, карбоксилат, алкілкарбоксилат, амінокарбоксил, N-алкіламінокарбоксил, N,N-діалкіламінокарбоксил, де будь-який радикал алкілу у будь-якому заміснику може сам бути, як варіант, заміщеним одним чи більше групами, що вибрано з груп: галоген, гідроксил, алкоксил, галоалкоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, N-алкілсульфонаміногрупа, N-алкілкарбоксіаміногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, тіол, алкілтіол, алкілсульфоніл, N-алкіламіносальфоніл, карбоксилат, алкіл карбоксил, амінокарбоксил, N-алкіламінокарбоксил, N,N-діалкіламінокарбоксил;

коли R5 представляє дициклічну або трициклічну групу, де кожна кільцева структура об'єднана з наступною кільцевою структурою безпосереднім зв'язком, -O-, (C1-6) алкілом, (C1-6) галогеналкілом, (C1-6) гетероалкілом, (C1-6) алкенілом, (C1-6) алкінілом, сульфеном, або конденсована з наступною кільцевою структурою;

R7 - вибрано з групи: (C1-6) алкіл, (C3-7) циклоалкіл, (C2-6) гетероалкіл, (C2-6) циклогетероалкіл;

Будь-яка вищенаведена гетероалкільна група є заміщеною гетероатомом алкілу, що містить одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, (гетерогрупою є гетероатом або група атомів);

Будь-яка вищенаведена гетероциклоалкільна або гетероарильна група містить одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>;

Будь-яка вищенаведена алкільна, алкенільна або алкінільна групи можуть бути лінійною чи розгалуженою; якщо не встановлено інше, будь-яка вищенаведена алкілгрупа представлена переважно (C1-7) алкілом, а найпереважніше (C1-6) алкілом;

За умови, що:

коли X представлений NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> представлений H, Y<sub>1</sub> представлений O, Y<sub>2</sub> представлений O, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), R<sub>6</sub> представлений H, R<sub>2</sub> представлений H, m дорівнює 1, R<sub>3</sub> представлений H, R<sub>4</sub> представлений H, та A є безпосереднім зв'язком, тоді R<sub>5</sub> не є фенілом, p-нітро-фенілом, p-етоксифенілом або m-метилфенілом;

коли X представлений S або NR<sub>1</sub> та R<sub>1</sub> представлений H, Y<sub>1</sub> представлений O, Y<sub>2</sub> представлений O, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), R<sub>6</sub> представлений алкіл, R<sub>2</sub> представлений H, m дорівнює 1, один з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> представлений H та інші представлені алкілом, R<sub>3</sub> та R<sub>6</sub> або R<sub>4</sub> та R<sub>6</sub> об'єднані з утворенням 5-членного кільця, та A є безпосереднім зв'язком, тоді як R<sub>5</sub> не є фенілом.

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

X представлений NR<sub>1</sub>;

Z представлений SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), особливо де S атом групи Z приєднаний до групи A у сполученні формули I;

Щонайменше один з Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> представлений O; а особливо обидва Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> представлені O; m дорівнює 1; R<sub>1</sub> представлений H, (C1-3) алкіл, (C1-3) галоалкіл; особливо R<sub>1</sub> представлений H;

R<sub>2</sub> представлений H, алкіл, гідроксильний алкіл, аміноалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкіл-циклоалкіл, арилалкіл, алкіларил, гетероалкіл, гетероциклоалкіл-алкіл, алкіл-гетероциклоалкіл, гетероарил-алкіл, гетероалкіл-арил; особливо R<sub>2</sub> представлений алкіл, аміноалкіл або гетероарил-алкіл, R<sub>3</sub> та/або R<sub>4</sub> представлений H;

R<sub>3</sub> та/або R<sub>4</sub> представлений метил;

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> утворює 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) або R<sub>3</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) або R<sub>4</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце); особливо R<sub>3</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5- або 6-членне кільце, а найпереважніше 5-членне кільце;

R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> утворюють 5-членне кільце або R<sub>2</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5-членне кільце;

R<sub>5</sub> містить одне, два або три, як варіант, заміщені арильні або гетероарильні 5- або 6-членні кільця;

R<sub>5</sub> представляє дициклічну або трициклічну групу, що містить два або три, як варіант, заміщені кільцеві структури;

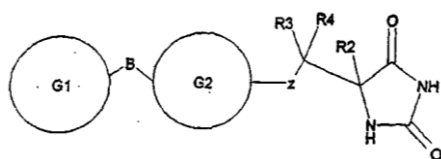
R<sub>3</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) або R<sub>4</sub> та R<sub>6</sub> утворюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) та R<sub>5</sub> представляє дициклічну або трициклічну групу, що містять два або три, як варіант, заміщені кільцеві структури.

Особливо кращими сполуками формули I є такі, де R<sub>5</sub> представлений дициклічну або трициклічну групу, що містять два або три, як варіант, заміщені кільцеві структури,

Наприклад, особливими сполуками формули I є такі, де Y<sub>1</sub> представлений O, Y<sub>2</sub> представлений O, X представлений NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> представлений H, R<sub>2</sub> є H, m дорівнює 1, R<sub>3</sub> представлений H, R<sub>4</sub> представлений H, Z представлений SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), R<sub>6</sub> представлений H, (C1-4) алкіл, метилбензил, або метилпіридил, A є безпосереднім зв'язком, та R<sub>5</sub> представляє дициклічну або трициклічну групу, що містять два або три, як варіант, заміщені кільцеві структури. Деякі так сполуки описані у прикладах 1 та 2.

Іншими особливими сполуками формули I є такі, де Y<sub>1</sub> представлений O, Y<sub>2</sub> представлений O, X представлений NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> представлений H, R<sub>2</sub> представлений H, метил, або бензил, m дорівнює 1, R<sub>3</sub> представлений H або метил, R<sub>4</sub> представлений H, Z є SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), R<sub>6</sub> представлений H, A є безпосереднім зв'язком, та R<sub>5</sub> представляє дициклічну або трициклічну групу, що містять два або три, як варіант, заміщені кільцеві структури. Деякі так сполуки описані у прикладі 3.

Згідно з винаходом також запропоновано сполуки формули II



II

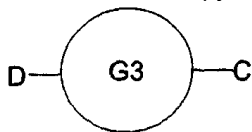
де:

G1, G2 - кожний є моноциклічною кільцевою структурою, кожний з яких містить до 7 кільцевих атомів, що незалежно вибрані з груп: циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил, кожна кільцева структура незалежно, як варіант, заміщена одним чи двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, галоалкоксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкіл, алкоксил, алкілсульфон, галогеналкілсульфон, алкілкарбамат, алкіламід, де будь-який радикал алкілу у будь-якому заміснику може сам, як варіант, бути заміщеним однією чи більше групами, що вибрано з груп: галоген, гідроксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкоксил, галоалкоксил;

Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$ ;

B вибрано з групи: безпосередній зв'язок, O, (C1-6) алкіл, (C1-6) гетероалкіл;

R2 вибрано з групи: H, (C1-6) алкіл, галогеналкіл, гідроксialкіл, алкоксialкіл, аміноалкіл, (N-алкіламіно)алкіл, (N,N-діалкіламіно)алкіл, амідoалкіл, тіoалкіл, або R2 є групою формули III



III

де:

C, D - незалежно вибрано з групи: безпосередній зв'язок, H, (C1-C6) алкіл, (C1-C6) галогеналкіл, або (C1-C6) гетероалкіл, який містить один або два гетероатоми, що вибрано з групи: N, O або S так, що коли два гетероатоми представлені, вони розділені щонайменше двома атомами карбону;

G3 - моноциклічна кільцева структура, що містить до 7 кільцевих атомів, що незалежно вибрано з групи: циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил, як варіант, заміщений одним чи двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкіл, алкоксил, алкілсульфон, галогеналкілсульфон, або алкіл заміщений одним чи більше групами, що вибрано з групи: галоген, гідроксил, аміногрупа, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, ціаногрупа, нітрогрупа, алкоксил, галоалкоксил;

Як варіант, R2 є заміщений замісниками, які обрано з групи: галоген, галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галоалкоксил, аміногрупа, аміноалкіл, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламін, (^алкіламіно)алкіл, (^діалкіламіно)алкіл, алкілсульфоном, аміносulьфон, N-алкіламіно-сульфон, N,N-діалкіламіно-сульфон, амідoгрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, ціаногрупа, сульфоаміногрупа, алкіл-сульфоаміногрупа, амідoиногрупа, N-аміносulьфон-амідoиногрупа, гуа-

нідиногрупа, N-ціано-гуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, 2-нітрогуанідиногрупа, 2-нітро-етен-1,1 - діаміногрупа, карбоксил, алкілкарбоксил;

R3, R4 - незалежно вибрані з групи: H або (C1-3)алкіл;

R6 - вибрано з групи: H, (C1-3) алкіламіногрупа, або R6 представлений (C1-3) алкіл, як варіант, заміщений арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом;

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

Будь-яка вищенаведена гетероалкілгрупа є заміщеною гетероатомом алкілу, що містить одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , (гетерогрупою є гетероатом або група атомів);

Будь-яка вищенаведена гетероциклоалкільна або гетероарильна група містить одну чи більше гетерогруп, незалежно вибраних з групи: N, O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ;

Будь-яка вищенаведена алкільна, алкенільна або алкінільна група може бути лінійною чи розгалуженою; якщо не встановлено інше, будь-яка вищенаведена алкілгрупа представлена переважно (C1-7) алкілом, а найпреважніше (C1-6) алкілом.

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

Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$  та S атом групи Z приєднано до G2 кільця;

B є безпосереднім зв'язком або O;

R2 є, як варіант, незаміщений, або R2 вибраний з групи: H, (C1-6)алкіл, арил-(C1-6)алкіл або гетероарил-(C1-6)алкіл, як варіант, заміщений замісниками, вибраними з групи галоген, галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галоалкоксил, аміногрупа, аміноалкіл, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, (N-алкіламіно)алкіл, (N,N-діалкіламіно)алкіл, алкілсульфон, аміносulьфон, IM-алкіламіно-сульфон, N,N-діалкіламіно-сульфон, амідoгрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, ціаногрупа, сульфоаміногрупа, алкіл-сульфоаміногрупа, амідoиногрупа, N-аміносulьфон-амідoиногрупа, гуанідиногрупа, N-ціано-гуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, 2-нітрогуанідиногрупа, 2-нітро-етен-1,1-діаміногрупа, карбоксил, алкілкарбоксил;

Кожний з R3 та R4 представлений H;

R6 представлений H, бензил або метилепіридин;

G1 та G2, кожний, вибрано з групи: арил або гетероарил;

R3 та R4 утворюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) або R3 та R6 утво-



рюють 5- або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце) або R4 та R6 утворюють 5-або 6-членне кільце (переважно 5-членне кільце); особливо R3 та R6 утворюють 5- або 6-членне кільце, а найпереважніше 5-членне кільце;

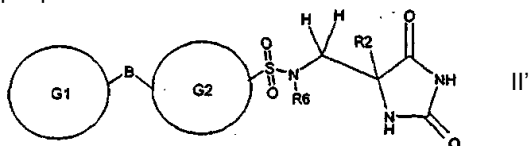
R2 та R3 утворюють 5-членне кільце або R2 та R6 утворюють 5-членне кільце.

Особливо кращі сполуки формули II є ті, де Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$  та S атом групи Z приєднано до G2 кільця.

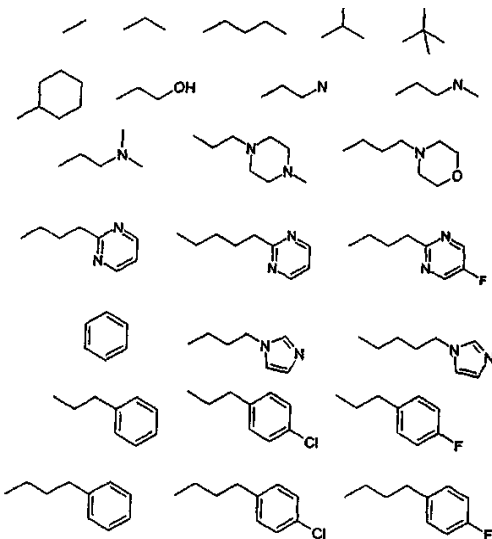
Наприклад, особливі сполуки даного винаходу включають сполуки формули II де:

а) В представлений безпосереднім зв'язком або O; та Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$ ; та R2 вибрано з групи: H, (C1-6)алкіл, арил-(C1-6)алкіл або гетероарил-(C1-6)алкіл, як варіант, заміщений галоген, галогеналкіл, гідроксил, алкоксил, галоалкоксил, аміногрупа, аміноалкіл, N-алкіламіногрупа, N,N-діалкіламіногрупа, (N-алкіламіно)алкіл, (N,N-діалкіламіно)алкіл, алкілсульфоніл, аміносурфоніл, N-алкіламіно-сульфоніл, N,N-діалкіламіно-сульфоніл, амідогрупа, N-алкіламідогрупа, N,N-діалкіламідогрупа, ціаногрупа, сульфонаміногрупа, алкіл-сульфонаміногрупа, амідиногрупа, N-аміносурфон-амідиногрупа, гуанідиногрупа, N-ціано-гуанідиногрупа, тіогуанідиногрупа, 2-нітрогуанідиногрупа, 2-нітро-етен-1,1-діаміногрупа, карбоксил, алкілкарбоксил; та кожний з R3 та R4 представлений H; та R6 представлений H, бензил або метилепіридин; або

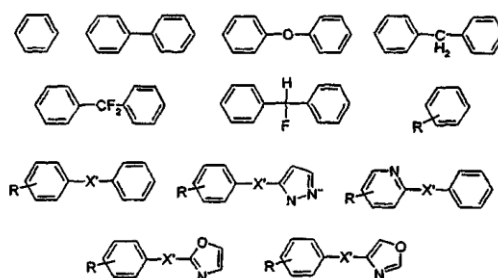
(б) Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R6)}$ , та R3 представлений H, та R4 представлений H (сполуки формули II') де R2 є, як варіант, незаміщений; переважно G1 та G2, кожний, вибрано з групи: арил або гетероарил:



Придатні значення для R2 включають наступні:

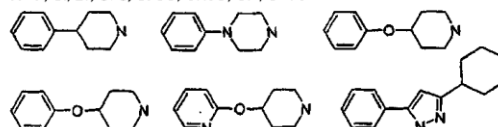


Придатні значення для R5 включають наступні:



X' = зв'язок, O, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>

R = F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>O, OH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>



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

Кожна представлена сполука представляє особливий та незалежний аспект винаходу.

Коли у сполуках винаходу наявні оптично активні центри, ми виявляли усі індивідуальні оптично активні форми та їх комбінації як певні індивідуальні втілення винаходу, а також їх відповідні рацемати. Рацемати можна розділити на індивідуальні оптично активні форми з використанням відомих способів [March J. Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed. - P. 104-107], включаючи, наприклад, утворення діастереомерних похідних, що мають звичайні оптично активні допоміжники, а потім розділенням і далі відщепленням допоміжних елементів.

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

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

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

Деякі сполуки даного винаходу мають особливе використання як інгібітори MMP13 та/або MMP9 та/або MMP8 та/або MMP3.

Сполуки даного винаходу виявляють сприятливий профіль селективності. Не вдаючись до теоретичних міркувань, сполуки даного винаходу, можна вважати, виявляють селективне інгібування для будь-якого одного з вищеведених визначень стосовно будь-якої інгібіторної активності відносно MMP1, як необмежувальний приклад, вони можуть

виявляти в 100-1000 разів більшу селективність, ніж будь-яка інгібіторна активність відносно MMP1.

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичні композиції цього винаходу звичайно вживатимуться людиною так, щоб, наприклад, отримати добову дозу 0,5-75мг/кг маси тіла (та переважно 0,5-30мг/кг маси тіла). Цю добову дозу можна давати поділеними дозами, якщо необхідно, точна кількість отриманої сполуки та шлях введення залежить від маси, віку та статі

пацієнта, якого лікують, та від певної хвороби або стану згідно з відомими з рівня техніки принципами.

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

Тому згідно з наступним аспектом, нами запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварин або для застосування як терапевтичного засобу. Ми розкрили застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназних ферментів. Особливо ми розкрили застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12 та/або MMP13 та/або MMP9 та/або MMP8 та/або MMP3; особливо застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12 або MMP9; найкраще, застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP12.

Особливо нами запропоновано сполуку формули II або її фармацевтично прийнятну сіль або здатний до гідролізу *in vivo* естер для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварини або для застосування як терапевтичного засобу (як-то використання при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих MMP 12 та/або MMP13 та/або MMP9 та/або MMP8 та/або MMP3; особливо MMP12 або MMP9; найкраще, коли MMP12).

Згідно з подальшим аспектом нами запропоновано спосіб лікування опосередкованих металопротеїназою хвороби або стану, що включає введення теплокровній тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру. Ми також розкрили застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* попередника у виробництві медикаменту для застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназних ферментів.

Наприклад нами запропоновано спосіб лікування опосередкованих металопротеїназою хвороби або стану, що включає введення теплокровній тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули II (або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру). Також нами запропоновано застосування сполуки формули II (або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* попередника) у виробництві медикаменту для застосування при лікуванні хвороби або стану, опосередкованих одним чи більше металопротеїназних ферментів.

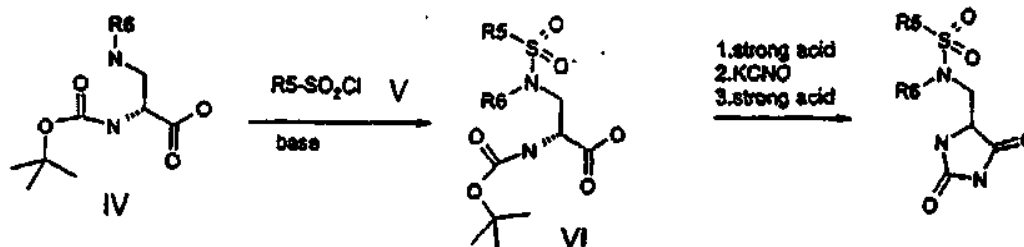
Опосередковані металопротеїназою хвороби або стани включають астму, риніт, хронічні обструктивні хвороби легенів (COPD), артрит (так ревматоїдний артрит та остеоартрит), атеросклероз та рестеноз, рак, інвазію та метастаз, хвороби, при яких залучено деструкцію тканин, послаблення заміни суглобу стегна, хворобу зубів, фіброзну хворобу, інфаркт та хворобу серця, фіброз печінки та нирок, ендометріоз, хвороби, пов'язані з ослаб-

ленням екстрацелюлярної матриці, серцеву недостатку, аневізми аорти, хвороби центральної нервової системи, як-то хвороба Альцгеймера та розсіяний склероз (МС), гематологічні розлади.

Отримання сполук винаходу

Згідно з наступним аспектом винаходу даний винахід стосується процесу отримання сполук формули I або II або її фармацевтично прийнятної солі або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як описано у (а) до (в) нижче. Треба розуміти, що багато потрібних вихідних матеріалів є комерційно або інакше доступними або їх можна синтезувати відомими способами чи знайти у науковій літературі.

(а) Сполуки формули I, в яких кожний з  $Y_1$  та  $Y_2$  є O, Z представлений  $SO_2N(R_6)$ , A є безпосереднім зв'язком, X представлений NR1, R1 представлений H, R2 є H, m дорівнює 1, R3 представлений H, R4 представлений H, та R5 та R6 визначені для формули I можна отримати згідно зі схемою 1.



Реакції IV-VI переважно здійснили у придатному розчиннику, як варіант, у присутності основи протягом 1-24 год. при температурі в межах від температури кипіння до температури холодильника.

Переважно, розчинники, як-то піридин, диметилформамід, тетрагідрофуран, ацетонітрил або дихлорметан використовують з такими основами як триетиламін, N-метилморфолін, піридин або лужні метали карбонатів при температурі зовнішнього середовища протягом часу реакції 2-16 год., або доки не закінчиться реакція як визначено хроматографічним або спектроскопічним способами. Реакції сульфонільних хлоридів формули V з різними вторинними амінами попередньо описані у літературі, та варіації умов будуть очевидними фахівцям. Різні сполуки формули V є комерційно доступними або їх синтез описаний у літературі. Специфічні похідні формули VI можуть бути отримані згідно зі способами, що відомі фахівцям.

(б) Сполуки формули I, в яких кожний з  $Y_1$  та  $Y_2$  є O, Z представлений  $SO_2N(R_6)$ , R6 представлений H, A є безпосереднім зв'язком, X представ-

лений H, N<sup>1</sup>-BOC-P-діамінопропіонові похідні формули IV реагують з придатними сульфонільними хлоридами формули V у лужному середовищі до утворення сульфонамідів формули VI. Позбавлення захисту у кислотному середовищі, реакція з ціанатом калію до відповідної сечовини та кінцевої кільцизації у кислотному середовищі дає сполуки формули I.

Коли R6 представлений алкіл, як-то метил, етил, пропіл, ізопропіл та н-бутил, N<sup>2</sup>-алкіл-N<sup>1</sup>-BOC-O-діамінопропіонову кислоту формули IV отримують згідно з [Andruszkiewics R. // Pol. J. Chem. - 1988. - 62. - P. 257].

Коли R6 є, як варіант, заміщений бензил, метилбензил, метилпіридил, метил гетероарил, N<sup>2</sup>-заміщену амінокислоту формули IV отримують згідно з [Helv. Chim. Acta. - 1963. - 46. - P. 327].

Схема 1:

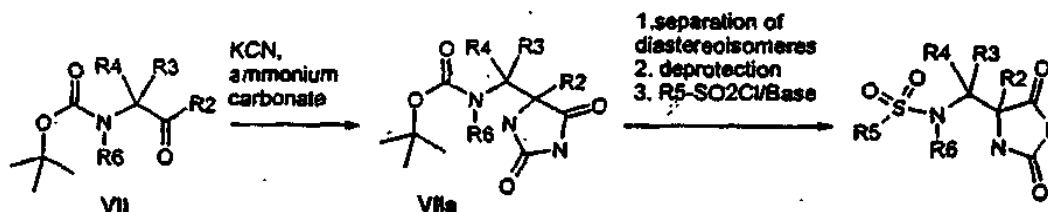
лений NR1, R1 представлений H, m дорівнює 1, та R2, R3, R4 та R5 визначені для формули I можна отримати згідно зі схемою 1.

Сполуки, в яких R2 представлений H, R3 представлений H та R4 представлений алкіл або арил, можна отримати починаючи від відповідних BOC N-захисених  $\alpha$ -аміно альдегідів формули VII, отриманих згідно з [Fehrentz J.A., Castro B. // Synthesis/ - 1983. - P. 676].

Сполуки, в як R2 є алкіл або арил, R3 представлений H та R4 представлений алкілом або арилом, можна отримати починаючи від відповідних BOC N-захисених  $\alpha$ -аміно кетонів формули VII, як представлено у схемі 2. BOC N-захисені  $\alpha$ -аміно кетони отримують згідно з [Nahm S., Weinreb S.M. // Tetrahedron Lett. - 1981. - 22. - P. 3815], як варіант коли R6 представлений H, згідно з [US, 4448717, A, 15.05.1984].

Деякі сполуки, які отримані способами представленими на схемі 2, описані у прикладі 3.

Схема 2:

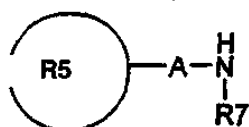


Сполуки формули VII реагують з лужним ціанідом та карбонатом амонію (Strecker реакція), отримавши відповідні гідантоїни формули VIIa. Діастеріоізомери можуть, як варіант, бути розділені після будь-яких трьох залишившихся стадій синтезу: карбамати формули VIIa та сульфонамід сполуки формули I на силікагель хроматографії, після позбавлення захисту амінних інтермедіатів кристалізацією. Амінні інтермедіати, як варіант, використовують для безпосереднього сполучення з сульфонільними хлоридами формули V, як описано у сульфонілазації у (а) вище, у лужному середовищі до утворення сполуки формули I.

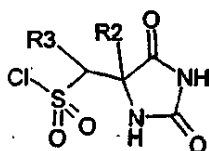
Реакції VII до VIIa переважно проходять у закритій сталевій посудині у водно-спиртовому розчиннику при 90-130°C протягом 3-16 год. або доки не закінчиться реакція, що визначається хроматографічними або спектроскопічними способами. Обробка 1-4-кратним надлишком ціаніду, переважно 1-2 еквівалентного, та 2-6 кратним надлишком карбонату амонію, переважно 4-6 еквівалентним дає гідантоїни формули VIIa. Позбавлення захисту та сульфонілазація, як у схемі 1 далі, дає сполуки формули I.

Аміноальдегіди або кетони формули VII та їх захищені похідні є комерційно доступними або їх можна синтезувати способами для α-аміно альдегідів та кетонів формули VII. Специфічні похідні формули VIIa можна отримати згідно зі способами, що відомі фахівцям.

(в) Сполуки формули I, в яких кожний Y<sub>1</sub> та Y<sub>2</sub> представлений O, X представлений NR1 (R1=H), Z=N(R7)SO<sub>2</sub>, m=1, R4=H та R2, R3, R5 та R7 представлений, як описано у формулі I можна отримати реакцією сполуки формули VIII, в якій R2, R3, R5, R7 та A представлений, як описано формул I, з сульфоніл хлоридами формули IX у полярних апротонних розчинниках, як-то ТГФ або ДМФ у присутності основ, як-то лужні карбонати або третинні алкіл аміни або полімерні аміни.



VIII

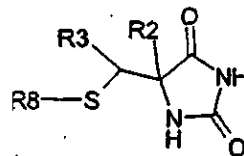


IX

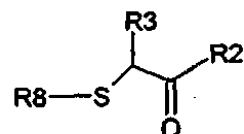
$$\text{Процент інгібування} = \frac{\text{Флуоресценція з інгібітором} - \text{Флуоресценція фонова}}{\text{Флуоресценція без інгібітору} - \text{Флуоресценція фонова}} \cdot 100\%$$

Рекомбінантний proMMP13 людини можна експресувати та очищати, як описано [Knauper V. et al. // Biochem. J. – 1996. – 271. – P. - 1544-1550]. Очищений фермент можна використовувати для контролю активності інгібіторів таким чином: очищений proMMP13 активують з використанням 1мМ амінофенілпартної кислоти (APMA), 20 год. при 21°C; активований MMP13 (11,25нг на аналіз) інкубують протягом 4-5 год. при 35°C у буфері для

Аміни формули VIII добре відомі з літератури та доступні з багатьох комерційних джерел. Специфічні нові варіанти сполук формули VIII можна отримати згідно зі способами, що відомі фахівцям. Сульфоніл хлориди формули IX можна отримати хлорним окисненням сульфідів або дисульфідів формули X, де R8 представлений групою, як-то гідроген, ізопропіл, бензил або сульфід так, що формула X містить симетричний дисульфід.



X



XI

Сульфіді формули X можна отримати від цистеїну або цистину (R2, R3=H), а їх естери наступною обробкою лужного ціанату та сильною кислотою як-то ціанат калію та гідрохлоридна кислота. Альтернативно, сульфіді формули X можна отримати піддаючи кетони формули XI умовам, як описано вище у (а) при перетворенні VII до VIIa.

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

Аналізи виділених Ферментів

Родина матричних металопротеїназ, включаючи, наприклад, MMP12, MMP13

Рекомбінантний каталітичний домен MMP12 людини можна експресувати та очищати, як описано [Parkar A.A. et al. // Protein Expression and Purification. – 2000. – 20. – P. 152]. Очищений фермент можна використовувати для контролю активності інгібіторів таким чином: MMP12 (50нг/мл кінцева концентрація) інкубують протягом 30хв. при кімнатній температурі у буфері для аналізу (0,1 М Трис-НCl, pH 7,3, що містить 0,1М NaCl, і 20мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,040мМ ZnCl та 0,05% (за масою/об'ємом) Brij 35) з використанням синтетичного субстрату Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH<sub>2</sub> при наявності чи відсутності інгібіторів. Активність визначають вимірюванням флуоресценції при λ<sub>екс</sub>=328нм та λ<sub>ем</sub>=393нм. Процент інгібування розраховують таким чином:

аналізу (0,1 М Трис-НCl, pH 7,5, що містить 0,1М NaCl, 20мМ CaCl<sub>2</sub>, 0,02мМ ZnCl та 0,05% (за масою/об'ємом) Brij 35) з використанням синтетичного субстрату 7-метоксикумарин-4-іл)ацетил.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-динітрофеніл)-L-2,3-діамінопропіоніл.Ala.Arg.NH<sub>2</sub> при наявності чи відсутності інгібіторів. Активність визначають вимірюванням флуоресценції при λ<sub>екс</sub>=328нм та

$\lambda_{\text{ем}}=393\text{нм}$ . Процент інгібування розраховують та-

ким чином:

$$\text{Процент інгібування} = \frac{\text{Флуоресценція з інгібітором} - \text{Флуоресценція фонова}}{\text{Флуоресценція без інгібітору} - \text{Флуоресценція фонова}} \cdot 100\%$$

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

Адамалізинова родина, включаючи, наприклад, TNF-конвертазу

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

Ser.Pro.Leu.Ala.Gin.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-сукцинімід-1-іл)-флуорецеїн)-NH<sub>2</sub> у буфері для аналізу (50мМ Трис-HCl, pH 7,4, що містить 0,1% (за масою/об'ємом) Triton X-100 та 2мМ CaCl<sub>2</sub>), при 26°C протягом 18год. Ступінь інгібування визначають як для MMP13 за винятком того, що використовували  $\lambda_{\text{екс}}=490\text{нм}$  та  $\lambda_{\text{ем}}=530\text{нм}$ . Субстрат синтезували таким чином. Пептидну частину субстрату сажали на Fmoc-NH-Rink-MBHA-полістирольну смолу вручну або на автоматичному синтезаторі пептидів стандартними способами, в яких залучено використання Fmoc-амінокислоти та гексафлуорфосфату О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HBTU) як засобу сполучення з щонайменше 4- або 5-кратним надлишком Fmoc-амінокислоти та HBTU. Ser<sup>1</sup> та Pro<sup>2</sup> були подвійно сполучені. Застосовували наступну стратегію захисту бічного ланцюга: Ser<sup>1</sup> (But), Ser<sup>5</sup>(Trityl), Arg<sup>8,12</sup>(Pmc або Pbf), Ser<sup>9,10,11</sup>(Trityl), Cys<sup>13</sup>(Trityl). Після приєднання, N-термінальну Fmoc-захисну групу видаляли обробкою Fmoc-пептидильної смоли у ДМФ. Отриману так амінопептидильну смолу активували обробкою протягом 1,5-2год. при 70°C з 1,5-2 еквівалентами 4',5'-диметокси-флуорецеїн-4(5)-карбонової кислоти [Khanna, Ullman // Anal. Biochem. - 1980. - 108. - P. 156-161], яка попередньо активована дізопропілкарбодіімідом та 1-гідроксибензотриазолом у ДМФ. Далі диметоксифлуорецеїніл-пептид одночасно позбавляли захисту та відщеплювали від смоли обробкою трифлуороцтовою кислотою, що містить по 5% кожного з води та триетилсилану. Диметоксифлуорецеїніл-пептид виділяли випарюванням, розтиранням з діетиловим етером та фільтруванням. Виділений пептид реагував з 4-(N-малеїнімідо)-флуорецеїном у ДМФ, що містить дізопропілетиламін, продукт очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ та під кінець виділяли сублімацією з водної оцтової кислоти. Продукт характеризували за допомогою MS MALDI-TOF та амінокислотного аналізу.

#### Природні субстрати

Активність сполук представленого винаходу як інгібіторів деградації агрекану можна аналізувати з використанням способів, основаних, наприклад, на відкритті та антитілах, описаних у [Arner E.C. et al. // Osteoarthritis and Cartilage. - 1998. - 6. - P. 214-228; Arner E.C. et al. // J. Biol. Chem. - 1999. - 274(10). - P. 6594-6601]. Потужність сполук як інгібіторів проти колагенази можна визначити, як описано [Cawston T., Barrett A. // Anal. Biochem. - 1979. - 99. - P. - 340-345].

Інгібування активності металопротеїнази в активності на базі клітин/тканин

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

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

Тест як засіб інгібування інвазії на базі клітин

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

Тест як засіб інгібування шедазної активності TNF суцільної крові

Здатність сполук цього винаходу інгібувати продукування TNF $\alpha$  визначають у аналізі суцільної крові людини, де для стимуляції вивільнення TNF $\alpha$  використовують LPS. Гепаризовану (10од./мл) кров людини, отриману від волонтерів, розбавляли 1:5 середовищем (RPMI1640 + гідрокарбонат, пеніцилін, стрептоміцин та глутамін) та інкубують (160мкл) з 20мкл тест-сполуки (при потребі), у ДМСО або прийнятному носії, протягом 30хв. при 37°C у зволоженому (5%CO<sub>2</sub>/95% повітря) інкубаторі, перед додаванням 20мкл LPS (E. coli. 0111:B4; кінцева концентрація 10мкг/мл). Кожний аналіз включає контролі розбавленої крові, інкубованої із одним середовищем (6 комірок/планшет) або з відомим інгібітором TNF $\alpha$  як стандартом. Планшети далі інкубують протягом 6год. при 37°C (зволожений інкубатор), центрифугують (2000об/хв. протягом 10хв.; 4°C), плазму збирають (50-100мкл) та зберігають у 96-коміркових планшетах при -70°C до наступного аналізу концентрації TNF $\alpha$  за допомогою ELISA.

Тест як засіб інгібування in vitro деградації хряща

Здатність сполук цього винаходу інгібувати деградацію агреканового або колагенового компонентів хряща можна визначити, як описано по суті

[Bottomley K. M. et al. // Biochem. J. – 1997. – 323. – P. - 483-488].

#### Фармакодинамічний тест

Для оцінки здатності до виведення та біоасвоюваності сполук цього винаходу *ex vivo* застосовують фармакодинамічний тест, який використовує вищенаведені аналізи з синтетичним субстратом або альтернативно ВЕРХ або мас-спектрометричний аналіз. Це є загальним тестом, який можна використовувати для оцінки швидкості виведення сполук через ряд видів. Тварин (наприклад, щурів, мавп) дозують внутрішньовенно або перорально розчинною композицією сполуки (як-то 20% за масою/об'ємом ДМСО, 60% за масою/об'ємом PEG400) та у наступний момент часу (наприклад, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220хв.) зразки крові переносять з прийнятної посудини у 10U гепарину. Фракції плазми отримують, центрифугують та білки плазми осаджують ацетонітрилом (80% за масою/об'ємом кінцева концентрація). Після 30хв. при -20°C білки плазми осаджують центрифугуванням та надосадкову фракцію випарюють досуха з використанням апарату Savant speed vac. Осад відтворюють у буфері для аналізу досліджуваної сполуки, а далі аналізують на вміст сполуки аналізом з синтетичним субстратом. Коротше, для оцінюваних сполук будують криву концентрація сполуки - реакція. Серійні розбавлення екстрактів відтвореної плазми аналізують на активність, та кількість сполуки, представленої у вихідному зразку плазми, розраховують з використанням кривої концентрація сполуки - реакція, зважаючи на фактор розбавлення загальної плазми.

$$\text{Процент інгібування } \text{TNF}\alpha = \frac{\text{Значення } \text{TNF}\alpha \text{ (контролі)} - \text{Значення } \text{TNF}\alpha \text{ (оброблені)}}{\text{Значення } \text{TNF}\alpha \text{ (контролі)}} \cdot 100\%$$

#### Тест як засобу проти артриту

Активність сполуки як засобу проти артриту тестують у індукованому колагеном артриті (CIA) як визначено у [Trentham D.E. et al. // J. Exp. Med. – 1977. – 146. – P. 857]. У цій моделі кислотний розчинний природний колаген типу II викликає поліартрит у щурів при застосуванні у неповному ад'юванті Фрейнда. Подібні умови можна використовувати для виклику артриту у мишей та приматів.

#### Тест як засобу проти раку

Активність сполуки як засобу проти раку можна визначити, як описано по суті [Fidler I.J. // Meth. Cancer Res. – 1978. – 15. – P. - 399-439], застосовуючи, наприклад, лінію клітин B16 [Hibner B. et al. // 10<sup>th</sup> NCI-EORTC Symposium. Amsterdam, June 16 -19 1998. – P. 75].

#### Тест як засобу проти емфіземи

Активність сполуки як засобу проти емфіземи можна визначити, як описано по суті [Hautamaki et al. // Science. – 1997. – 277. – P. – 2002].

#### Дослідження *in vivo*

##### Тест як засобу проти TNF

Здатність сполук даного винаходу як *ex vivo* TNF $\alpha$  інгібіторів визначають на щурах. Коротше, групи самців щурів Wistar Alderley Park (AP) (180-210г) дозують сполукою (6 щурів) або носієм ліків (10 щурів) прийнятним шляхом, наприклад, пероральним, інтраперитональним, підшкірним. Через 90хв. щурів вбивали з використанням збільшеної концентрації CO<sub>2</sub> та позбавляли крові через сидничну вену у 5 одиниць натрій-гепарину/мл крові. Зразки крові негайно поміщали на лід та центрифугують при 2000об./хв. протягом 10хв. при 4°C та зібрані плазми заморожують при -20°C для наступного аналізу їх дії на продукування TNF $\alpha$  стимульованою LPS кров'ю людини. Зразки плазми щурів розтоплюють та 175мкл кожного зразку додають у 96-комірковий планшет. 50мкл гепаризованої крові людини далі додають до кожної комірки, змішують та планшет інкубують протягом 30хв. при 37°C (зволожений інкубатор). LPS (25мкл; кінцева концентрація 10мкг/мл) додають до комірок та інкубування продовжують ще 5,5год. Контрольні комірки інкубують з 25мкл одного середовища. Планшети далі центрифугують протягом 10хв. при 2000об./хв. та 200мкл надосадкової рідини переносять у комірковий планшет та заморожують при -20°C для наступного аналізу концентрації TNF за допомогою ELISA.

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

Винахід ілюстровано, але без обмеження наступними прикладами:

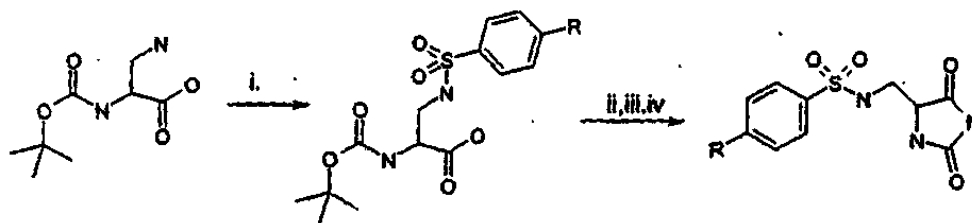
Загальні аналітичні способи: спектри <sup>1</sup>H-ЯМР реєстрували на приладі Varian<sup>Unity</sup>Inova 400МГц або Varian Mercury-VX 300МГц. Центральний пік розчиннику хлороформу-d (δ<sub>H</sub> 7,27млн<sup>-1</sup>), диметилсульфоксиду-d<sub>6</sub> (δ<sub>H</sub> 2,50 млн<sup>-1</sup>) або метанолу-d<sub>4</sub> (δ<sub>H</sub> 3,31млн<sup>-1</sup>) використовували як внутрішні стандарти. Мас-спектри низького розділення отримували на системі MC-EI (з електророзпилювальним інтерфейсом - EI) Agilent 1100 з іонізаційною камерою XIAT (хімічна іонізація при атмосферному тиску - XIAT).

#### Приклад 1

N-([(4S)-2,5-діоксоімідазолідиніл]метил)-4-(4-флуорфенокси) бензолсульфонамід

та

N-([(4S)-2,5-діоксоімідазолідиніл]метил)[1,1'-дифеніл]-4-сульфонамід



де:

i -  $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ;

ii -  $\text{HCl}$ /діоксан;

iii -  $\text{KCNO}$  внутрішньовенно;

iv - масова частка,  $\text{HCl}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ;

R - 4-флуорфеноксил або R = феніл

До перемішеного розчину N- $\alpha$ -BOC-(S)-діамінопропоїнової кислоти (100мг, 0,5ммоль) у 2,5мл води, що містить 0,04г (0,55ммоль) карбоната натрію додавали солоний сульфоніл хлорид (0,5ммоль) у 2,5 мл діоксану. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, розділяли між етил ацетатом (10мл) та приблизно 20% лимонною кислотою (10мл), водна фаза була тричі реекстрагована з етил ацетатом, органічний екстракт промивали з солоний розчином, сушили, випарювали та залишок обробляли з 4N  $\text{HCl}$  у діоксані. Суміш перемішували протягом 20хв., випарювали та сушили у вакуумі протягом 4год. при  $40^\circ\text{C}$ . Далі, залишок охолоджували з 3мл водного розчину карбоната натрію (0,08г, 0,85ммоль), додавали 0,9г (1,1ммоль) ціанату калію та суміш перемішували протягом 4год. при  $100^\circ\text{C}$ . Після цього, 1мл концентрованої  $\text{HCl}$ , який додавали, перемішували протягом 1год. при тій же температурі та потім дали постояти при кімнатній температурі протягом ночі. Кристали фільтрували, промивали з дистильованою водою та сушили у вакуумі (перекристалізовували з масовою часткою етанолу, за необхідністю)

N-[(4S)-2,5-діоксоімідазолідинил]метил]-4-(4-флуорфенокси) бензолсульфонамід

МС:  $m/z$ =380,1

N-[(4S)-2,5-діоксоімідазолідинил]метил][1,1-дифеніл]-4-сульфонамід

МС:  $m/z$ =346,1

$^1\text{H}$  ЯМР:( $\text{DMSO}$ ): 3, 00 m (1, 5H), 3, 10m(0, 6H), (CH<sub>2</sub>), 4, 10 m (1H, CH), 7, 5 m (3H), 7, 70d (2H), 7, 4 s (4H).

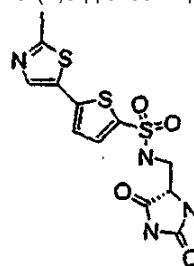
Приклад 2

Отримували сполуки формули I, де  $Y_1$  представлений O,  $Y_2$  представлений O, X представлений NR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> представлений H, R<sub>2</sub> є H, m дорівнює 1, R<sub>3</sub> представлений H, R<sub>4</sub> представлений H, Z представлений  $\text{SO}_2\text{N(R}_6\text{)}$ , R<sub>6</sub> представлений H, (C1-4) алкіл, метилбензил, або метилпіридил, A є безпосереднім зв'язком, а R<sub>5</sub> варює.

Синтези здійснювали паралельно на 20 комірковому планшеті вручну. Амінокислоти (20мкм) розчиняли у 5мл води, що містить 6,36мг (60мкм) карбонату натрію. 0,5мл розчину було відібрано пипеткою до кожної комірки, потім додали 0,5мл розчину діоксану, що містить 20мкм відповідного сульфонільного хлориду. Реакційну суміш встряхували протягом 18год. при кімнатній температурі,

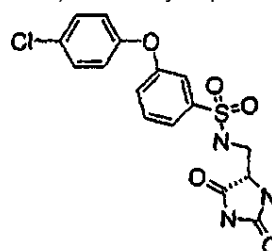
розбавляли 2мл метанолу та обробляли 20мг Lewatite S100 у кожній комірці (кислотна форма) протягом 5хв. Далі всі реакційні суміші фільтрували, випарювали у вакуумі та пар обробляли 1мл 4 N $\text{HCl}$  у діоксані протягом 30хв., випарювали у вакуумі та додавали 0,5мл 0,5M масової частки розчину ціанату калію та гріли до  $100^\circ\text{C}$  протягом 3год. Далі 10мг Lewatite S100 (кислотна форма) додавали до кожної комірки після охолодження до кімнатної температури, потім додавали 2мл метанолу, випарювали у вакуумі та обробляли трифлуороцтовою кислотою при  $80^\circ\text{C}$  протягом 2год. Після випарювання, залишок очищали флеш-хроматографією на селікагелі з використанням етил ацетат-метанолового градієнту (до 10% MeOH). Чистоту та молекулярну масу визначали за допомогою ВЕРХ-МС. Дає: 0,5-1мг на кожну комірку.

5-(2-Метил-тіазол-5-іл)-тіофен-2-сульфонова кислота (2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-амід



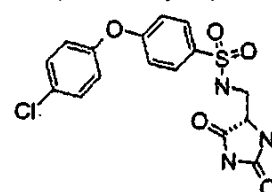
МС-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 373,4m/z$

3-(4-Хлор-фенокси)N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



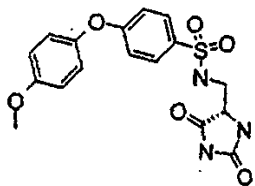
МС-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 396,8m/z$

4-(4-Хлор-фенокси) N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



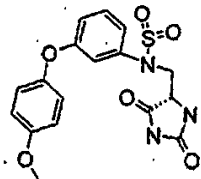
МС-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 396,8m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



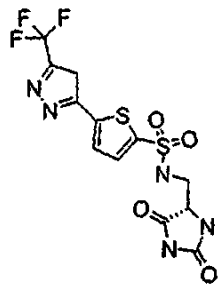
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 392,6m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-3-(4-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



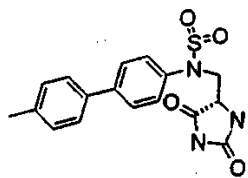
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 392,6m/z$

5-(5-ТрифлуорметилН-піразол-3-іл)-тіофен-2-сульфонова кислота (2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-амід



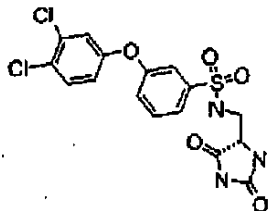
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 410,4m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)р4-толілокси-бензолсульфонамід



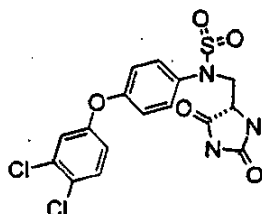
MC-EI (XIAT)  $M^+ + H^+ = 376,4m/z$

3-(3,4-Дихлор-фенокси)-N-(діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



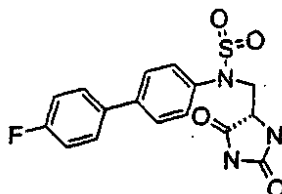
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430,6m/z$

4-(3,4-Дихлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



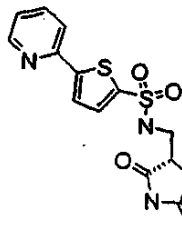
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430,6m/z$

4'-Флуор-дифеніл-4-сульфонова кислота (2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-амід



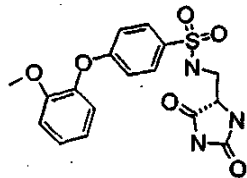
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 364,4m/z$

5-Піридин-2-іл-тіофен-2-сульфонова кислота (2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-амід



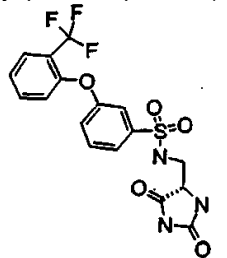
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 353,4m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(2-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



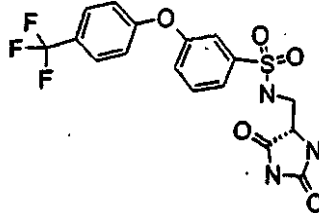
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 392,5m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-3-(2-трифлуорметил-фенокси)-бензолсульфонамід



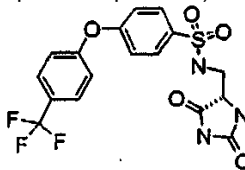
LC-MC (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430,4m/z$

N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-3-(4-трифлуорметил-фенокси)-бензолсульфонамід

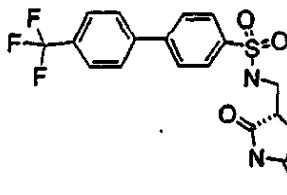




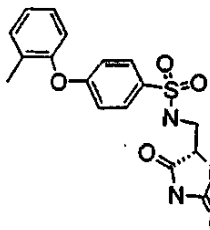
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-трифлуорметил-фенокси)-бензолсульфонамід



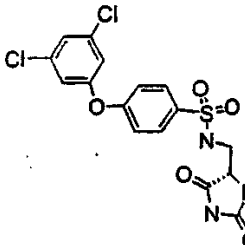
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430,4m/z$   
 4'-Трифлуорметил-дифеніл-4-сульфонова кислота (2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-амід



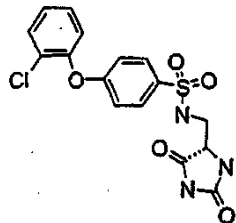
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 414,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-о-толілокси-бензолсульфонамід



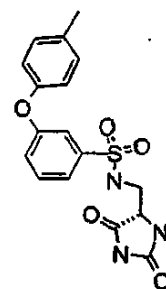
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 376,4m/z$   
 4-(3,5-Дихлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензепесульфонамід



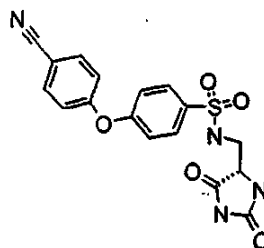
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 431,3m/z$   
 4-(2-Хлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



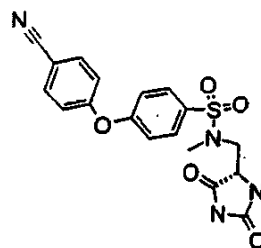
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 396,8m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-3-р-толілокси-бензолсульфонамід



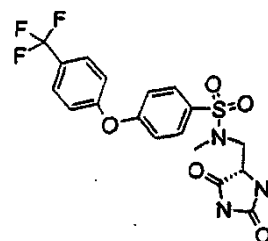
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 376,4m/z$   
 4-(4-Ціано-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



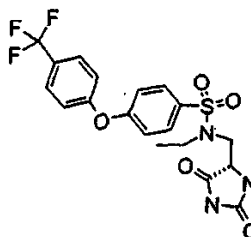
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 387,4m/z$   
 4-(4-Ціано-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-бензолсульфонамід



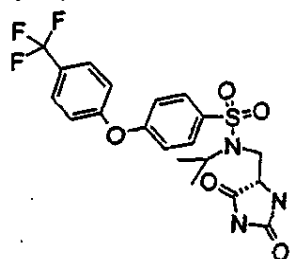
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 401,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-4-(4-трифлуорметил-фенокси)-бензепесульфонамід



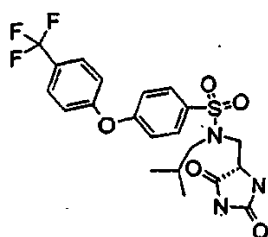
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 444,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-(4-трифлуорметил-фенокси)-бензепесульфонамід



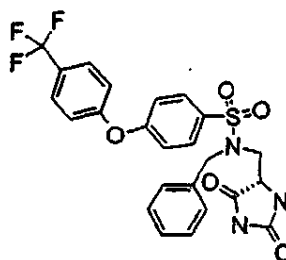
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 458,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізопропіл-4-(4-трифлуорометил-фенокси)-бензолсульфонамід



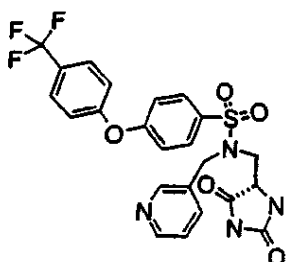
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 472,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізобутил-4-(4-трифлуорометил-фенокси)-бензолсульфонамід



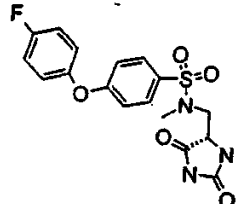
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 486,5m/z$   
 N-Бензил-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-трифлуорометил-фенокси)-бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 520,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-піридин-3-ілметил-4-(4-трифлуорометил-фенокси)-бензол

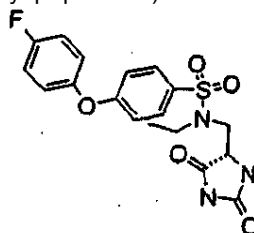


MC-EI (XIAT)  $M^+ + H^+ = 521,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-флуор-фенокси)-N-метил-бензолсульфонамід

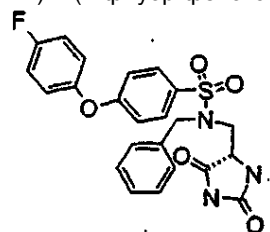


MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 394,4m/z$

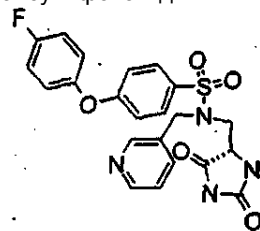
N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфонамід



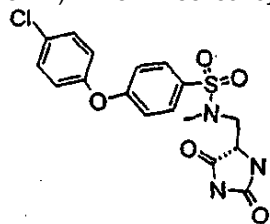
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 408,4m/z$   
 N-бензил-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфонамід



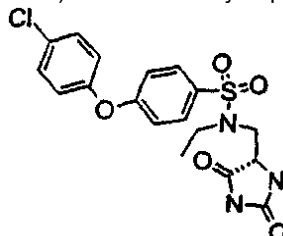
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 470,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-флуор-фенокси)-N-піридин-3-ілметил-бензолсульфонамід



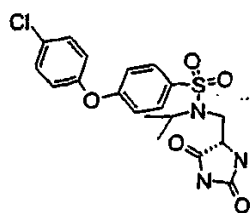
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 471,5m/z$   
 4-(4-Хлор-фенокси)-N-(2,5- Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-бензолсульфонамід



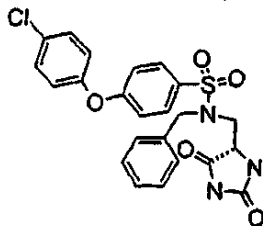
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 410,5m/z$   
 4-(4-Хлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-етил-бензолсульфонамід



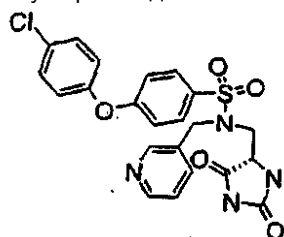
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 424,88m/z$   
 4-(4-Хлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізопропіл-бензолсульфонамід



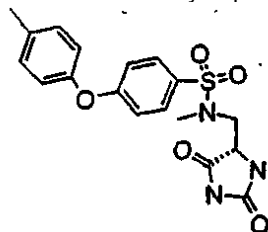
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 424,88m/z$   
 N-Бензил-4-(4-хлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідиніл-4-ілметил)-бензолсульфонамід



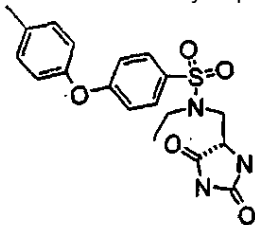
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 486,9m/z$   
 4-(4-Хлор-фенокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-піридин-3-ілметил-бензолсульфонамід



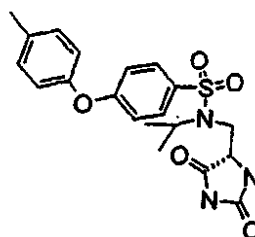
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 487,9m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-4-р-толілокси-бензолсульфонамід



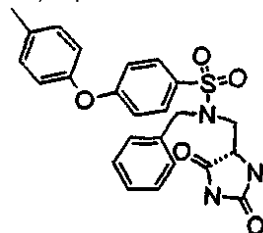
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 390,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-р-толілокси-бензолсульфонамід



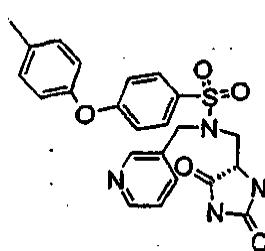
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 404,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізопропіл-4-р-толілокси-бензолсульфонамід



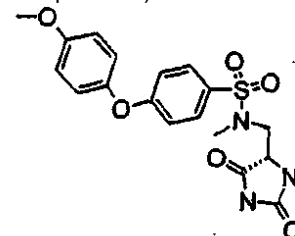
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 418,5m/z$   
 N-бензил-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-р-толілокси-бензолсульфонамід



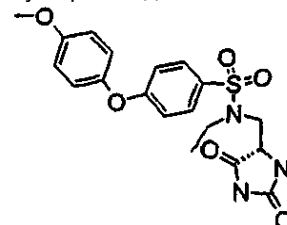
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 466,5m/z$   
 N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-піридин-3-ілметил-4-р-толілокси-бензолсульфонамід



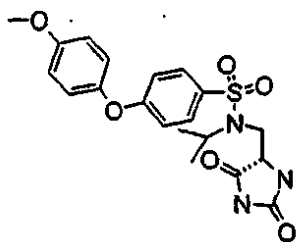
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 467,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-метокси-фенокси)-N-метил-бензолсульфонамід



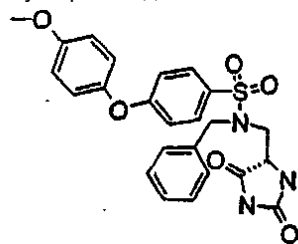
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 406,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізопропіл-4-(4-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



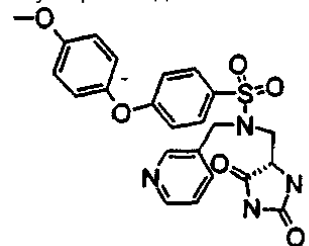
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 420,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-ізопропіл-4-(4-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



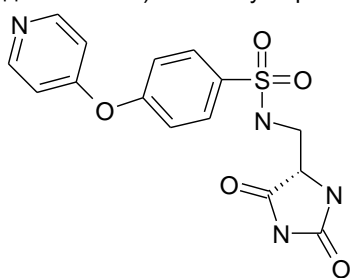
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 433,5m/z$   
 N-бензил-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-метокси-фенокси)-бензолсульфонамід



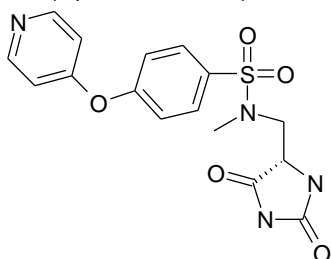
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 482,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(4-метокси-фенокси)-N-піридин-3-ілметил-бензолсульфонамід



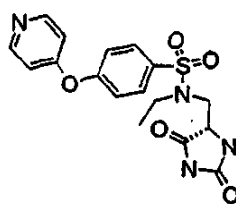
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 483,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфонамід



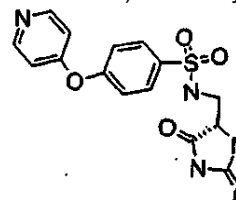
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 363,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфонамід



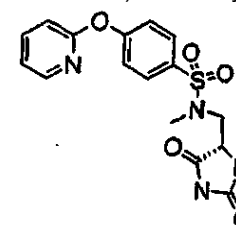
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 377,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфонамід



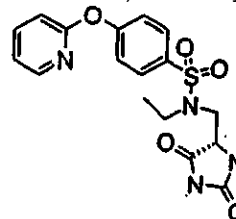
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 363,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфонамід



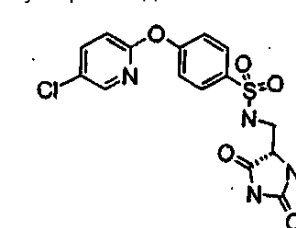
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 363,5m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(піридин-2-ілокси)-бензолсульфонамід



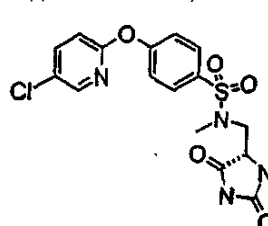
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 376,4m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-(піридин-2-ілокси)-бензолсульфонамід



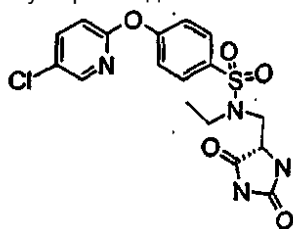
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 391,4m/z$   
 4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-метил-бензолсульфонамід



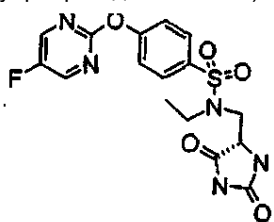
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 397,8m/z$   
 4-(5-Хлор-піридин-2-ілокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-бензолсульфонамід



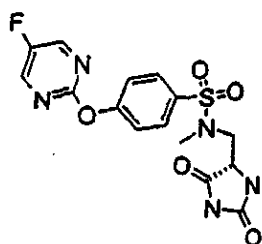
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 410,8 m/z$   
 4-(5-хлоро-піридин-2-ілокси)-N-(2,5-діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-бензолсульфонамід



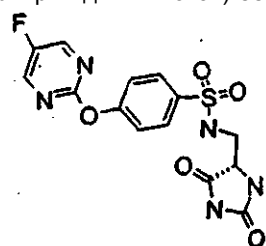
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 425,8 m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-N-етил-4-(5-флуор-піримідин-2-ілокси)-бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 409,8 m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(5-флуор-піримідин-2-ілокси)-N-метил-бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 396,4 m/z$   
 N-(2,5-Діоксо-імідазолідин-4-ілметил)-4-(5-флуор-піримідин-2-ілокси)-бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 382,4 m/z$

Приклад 3

Сполуки отримували згідно зі схемою 2 як показано у описі вище.

(а) Отримання вихідних матеріалів (альдегіди або кетони)

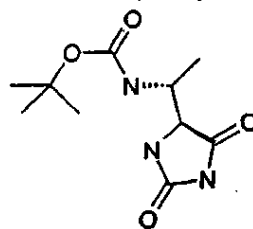
Альдегіди отримували способом, описаним [Fehrentz J.A., Castro B. // Synthesis. – 1983. – 676]. Кетони отримували способом, описаним [NahmSand Weinreb S.M. // Tetrahedron Lett. – 1981. – 22. – P. 3815].

(б) Отримання проміжних гідантоїнів

Альдегід або кетон (5ммоль) розчиняли у 50% розчині вода/етанол (10мл) та 0,55г (10ммоль) ціаніди натрію, додавали 2,7г (25ммоль) карбонату амонію та суміш нагріли у герметичному резерву-

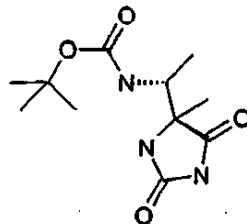
арі до 80°C протягом 6 год. Далі суміш охолоджували, рН доводили до 4 та суміш випарювали у вакуумі. Залишок був розподілений між водою (10мл) та етилацетатом та водна фаза була повторно екстрагована тричі з етилацетатом, далі випарювали та діастереоізомери були розділені хроматографією на силікагелі (град. ТВМЕ-метанол 0-10% MeOH). Наступні гідантоїни отримували.

R-1-(2,5-діоксоімідазолідин-4-S-іл)-етил карбамова кислота трет-бутилестер



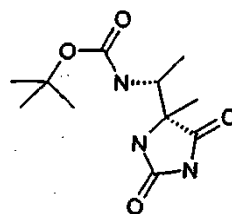
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 244,4$ ;  $M^+ - 56$  (-ізобутилен) 188,6;  $M^+ - \text{BOC} = 144,4$  (головний пік)  
 Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1,23d (3H), 1,45s (9,1H), 4,36m (1,1H), 5,30bs (1,1H), 10,1bs (1,3H)

R1-(4-Метил-2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)етил карбамова кислота



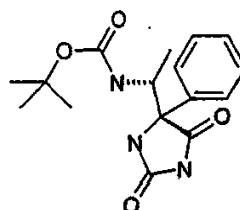
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 258,3$ ;  $M^+ - 56$  (-ізобутилен) 202,3;  $M^+ - \text{BOC} = 158,3$  (головний пік)  
 Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1,22d (3H), 1,44s (9,2H), 1,58s (3,1H), 3,95m (0,9H), 5,5bs (1,5H), 7,9bs (0,8H)

R-1-(4-Метил-2,5діоксоімідазолін-4-R-іл)етил карбамова кислота трет-бутилестер



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 258,3$ ;  $M^+ - 56$  (-ізобутилен) 202,3;  $M^+ - \text{BOC} = 158,3$  (головний пік)  
 Н-ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1,29d (3H), 1,54s (9,1H), 1,50s (2,95H), 4,25m (1,1H), 5,5bs (1,8H), 7,9bs (0,6H)

R-1-(2,5-діоксо-4-фенілімідазолін-4-S-іл)-етил карбамонна кислота трет-бутилестер



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 320,3$ ;  $M^+ - 56$  (-ізобутилен) 264,3;  $M^+ - BOC = 230,3$  (головний пік)

H-YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,31d(3H), 1,35s (9,2H), 4,65m (0,9H), 6,10d (0,94H), 7,25m (3,2H), 7,60d (2,05H)

трет-бутил (2S)-2-[(4R)-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]піролідин-1-карбоксилат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 170,0$  ( $M^+ - BOC$ )

YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,26 s (9H), 1,7-1,9m (3,37H), 2,1-2,2m (0,84H), 3,35-3,44m (1,82H), 4,1bs (1,1H)

трет-бутил (2S)-2-[(4S)-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]піролідин-1-карбоксилат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 170,0$  ( $M^+ - BOC$ )

H-YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,27 s (9H), 1,65-2,0m (широкий) (4,47H), 3,55m (1,15H), 3,62m (0,55H), 4,4m (0,87H)

трет-бутил (2R)-2-[(4S)-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]піролідин-1-карбоксилат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 170,0$  ( $M^+ - BOC$ )

H-YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,47s (9H), 1,7-2,2m (широкий) (4,30H), 3,6m (1,12H), 3,8m (0,78H), 3,6m (1,1H)

трет-бутил (2R)-2-[(4R)-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]піролідин-1-карбоксилат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 170,0$  ( $M^+ - BOC$ )

H-YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,47s (9H), 1,7-2,2m (широкий) (4,30H), 3,6m (1,12H), 3,8m (0,78H), 3,6m (1,1H)

трет-бутил (2R)-2-[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]піролідин-1-карбоксилат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 183,1$  ( $M^+ - BOC$ )

H-YMP ( $CDCl_3$ , ppm): 1,4s (9H), 1,50s (3,2H), 1,65-2,1m (широкий) (4,20H), 3,4m (1,1H), 3,5bs (0,78H), 4,4m (0,94H)

Позбавлення захисту BOC-захисених гідантоїнів здійснили через 40% трифлуороцтову кислоту у DCM та кінцева сполука 5-(1-аміноетил) 5-алкілімідазолін-2,4 діон трифлуорацетат осаджували етером після випарювали досуха.

R-5-(S-1-аміноетил)-імідазолін-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 144,2m/z$

R-5-(1-аміноетил)-5-S-метилімідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 158,2m/z$

R-5-(1-аміноетил)-5-R-метилімідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 158,2m/z$

R-5-(1-аміноетил)-5-S-фенілімідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 220,3m/z$

(5R)-5-[(2S)-піролідин-2-іл]імідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 169,1m/z$

(5R)-5-[(2R)-піролідин-2-іл]імідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 169,1m/z$

(5R)-5-[(2S)-піролідин-2-іл]імідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 169,1m/z$

(5S)-5-[(2S)-піролідин-2-іл]імідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 169,1m/z$

(5S)-5-метил-5-[(2R)-піролідин-2-іл]імідазолідин-2,4-діон трифлуорацетат

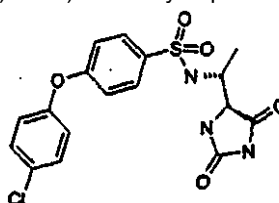
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 169,1m/z$

MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 183,21m/z$

Отримання гідантоїнів формули I

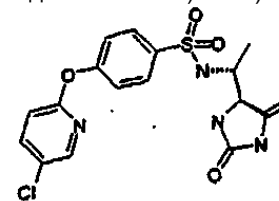
Синтез здійснювали паралельно, на 20 коміркових планшетах, вручну. У кожную комірку поміщали приблизно 7,5ммоль відповідного сульфонілу хлориду у 0,5мл DCM, потім приблизно 15-20ммоль 5-(1-аміноетил) 5-алкілімідазолін-2,4-діон трифлуорацетату у 0,5мл DCM (невелику кількість DMF додавали, за необхідністю, для повного розчинення) та додавали 10мг діетиламінометил полістирольну смолу. Суміш встряхували протягом ночі, фільтрували через 200мг силікагелю (промивали з 3-5мл етил ацетату та чистоту контролювали MC-EI. Розчини випарювали досуха для досягнення чистоти всіх очікуваних сполук.

4-R-(4-хлорфенокси-N-(1-(2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-етил)бензолсульфонамід



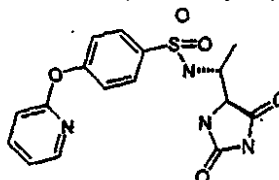
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 411,1m/z$

4-R-(5-хлорпіридин-2-окси)-N-(1-(2,5-діоксоімідазолін-4-S-іл)-етил)бензолсульфонамід



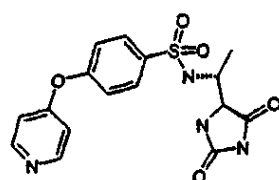
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 412,1m/z$

R-N-(1-(2,5-діоксоімідазолідин-S-4-іл)етил)-4-(піридин-2-ілокси)бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 378,9m/z$

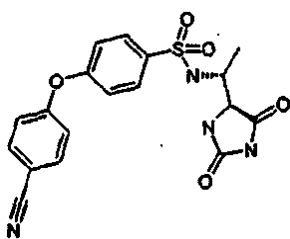
R-N-4-(1-(2,5-діоксоімідазолідин-S-4-іл)етил)-4-(піридин-4-ілокси)бензолсульфонамід



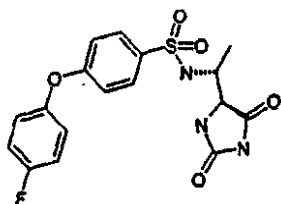
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 378,9m/z$

4-R-(4-ціанофенокси-N-(1-(2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-етил)бензолсульфонамід

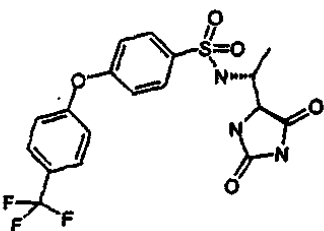
45



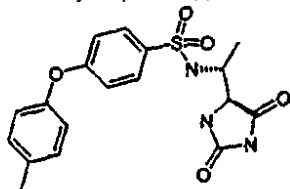
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 401,5m/z$   
 4-R-(4-флуорфенокси-N-(1-  
 (2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



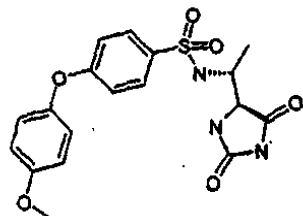
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 394,3m/z$   
 4-R-(4-трифлуорметилфенокси  
 (2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 444,4m/z$   
 4-R-(4-метилфенокси-N-(1-  
 (2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



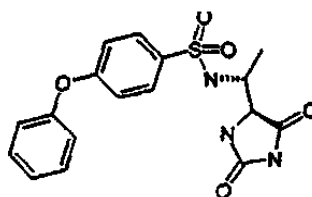
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 389,43m/z$   
 4-R-(4-метоксифенокси-N-(1-  
 (2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



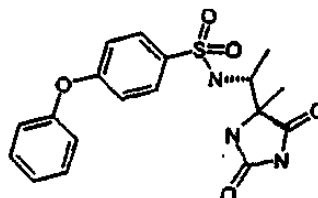
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 406,4m/z$   
 4-R-(4-фенокси-N-(1-(2,5діоксоімідазолін-4-S-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід

77408

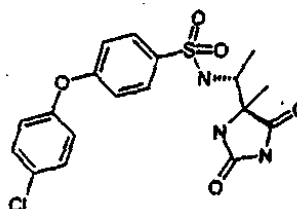
46



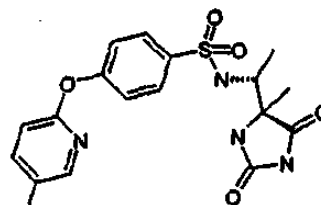
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 376,2m/z$   
 R-N-(1-(4-метил 2,5-діоксо-імідазолідин-4-S-іл)-  
 етил-4-феноксибензолсульфонамід



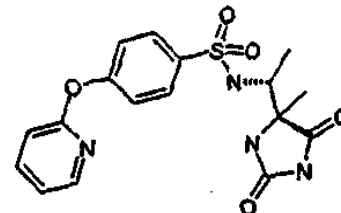
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 390,4m/z$   
 4-(4-Хлофенокси-N-(1-(4-S-метил-2,5-  
 діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфона-  
 мід



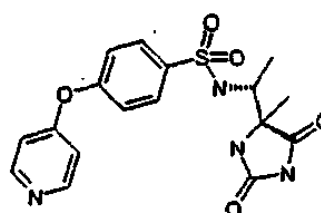
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 423,4m/z$   
 4-(5-хлоропіридил-2-окси)-N-(1-(4-S-метил-2,5-  
 діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфона-  
 мід



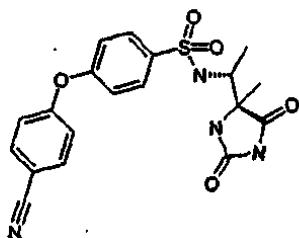
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 424,4m/z$   
 N-(1-(4-S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)-4-(піридин-2-ілокси)бензолсульфонамід



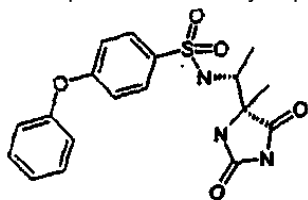
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 392,4m/z$   
 N-(1-(4-S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)-4-(піридин-2-ілокси)бензолсульфонамід



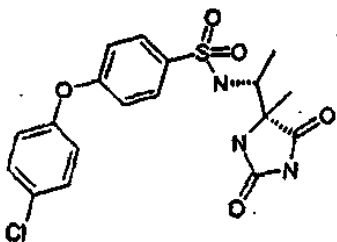
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 392,4m/z$   
 4-(4-ціанофенокси-N-(1-(4-S-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфонамід



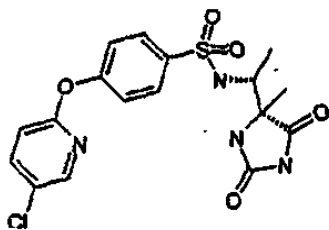
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 415,4m/z$   
 R-N-(1-(4-метил 2,5-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил-4-феноксибензолсульфонамід



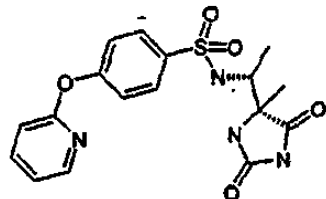
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 390,4m/z$   
 4-(4-Хлорфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфонамід



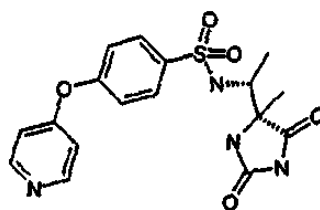
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 423,4m/z$   
 4-(5-хлорпіридил-2-окси)-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфонамід



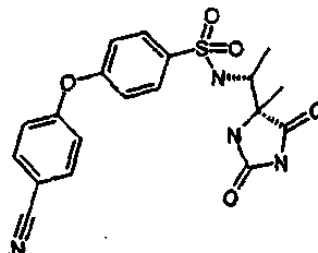
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 424,4m/z$   
 N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)-4-(піридин-2-ілокси)бензолсульфонамід



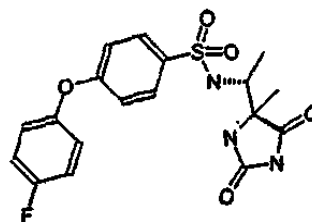
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 392,4m/z$   
 N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)-4-(піридин-2-ілокси)бензолсульфонамід



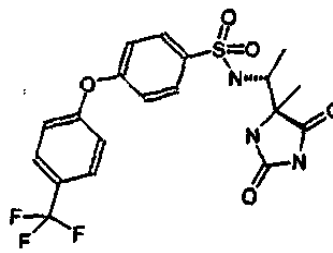
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 392,4m/z$   
 4-(4-ціанофенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил бензолсульфонамід



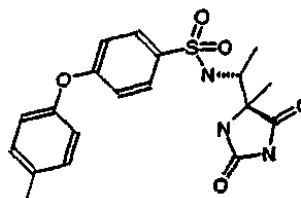
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 415,4m/z$   
 4-(4-флуорфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-S-іл)-етил-5-діоксоімідазолідин



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 407,4m/z$   
 4-(4-трифлуорметилфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолісін-4-S-іл)-етил бензолсульфонамід

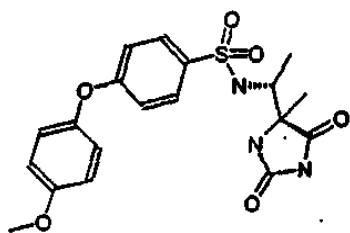


MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 458,4m/z$   
 4-(4-Метилфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолісін-4-S-іл)-етил 5-бензолсульфонамід

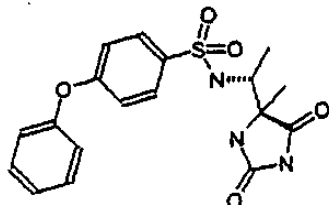


MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 404,5m/z$   
 4-(4-Метоксифенокси-N-(1-(4-R-метил)-2,5-діоксоімідазолідин-4-S-іл)-етил бензолсульфонамід

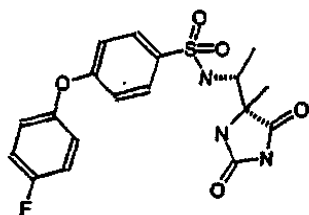




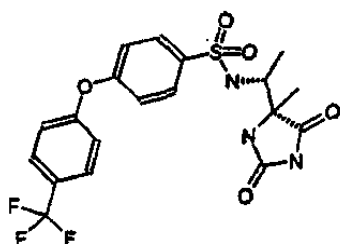
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 420,5m/z$   
4-(4-Фенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-S-іл)-етил)бензолсульфонамід



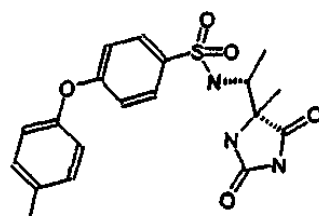
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 390,5m/z$ ;  
4-(4-флуорфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



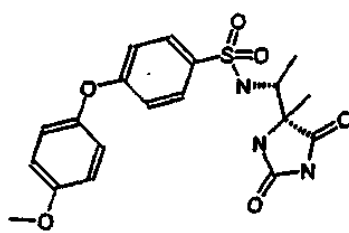
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 407,4m/z$   
4-(4-трифлуорметилфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



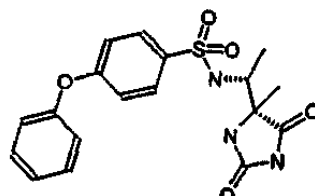
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 458,4m/z$   
4-(4-Метилфенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



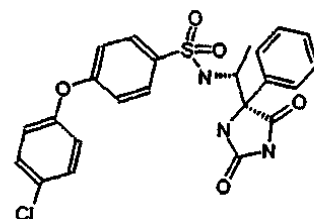
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 404,5m/z$   
4-(4-Метоксифенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



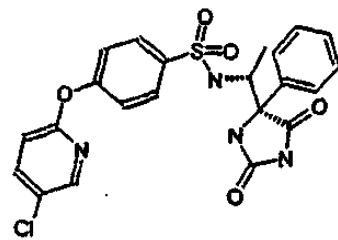
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 420,5m/z$   
4-(4-Фенокси-N-(1-(4-R-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



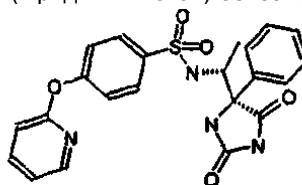
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 390,5m/z$   
4-(4-Хлорфенокси-N-(1-(2,5-діоксо-4-S-феніл-імідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



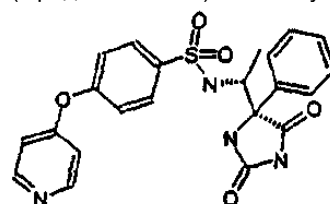
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 486,8m/z$   
4-(5-хлорпіридин-2-ілокси)-N-(1-(2,5-діоксо-4-S-феніл-імідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



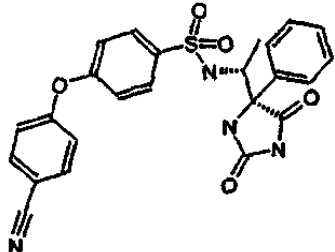
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 487,8m/z$   
N-(1-S-(2,5-діоксо-4-фенілімідазолідин-4-R-іл)-етил)-4-(піридин-2-ілокси)-бензолсульфонамід



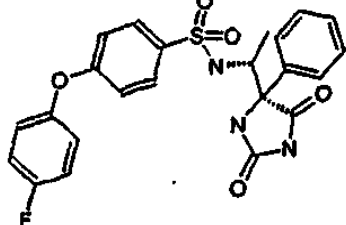
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 454,6m/z$   
N-(1-S-(2,5-діоксо-4-фенілімідазолідин-4-R-іл)-етил)-4-(піридин-4-ілокси)-бензолсульфонамід



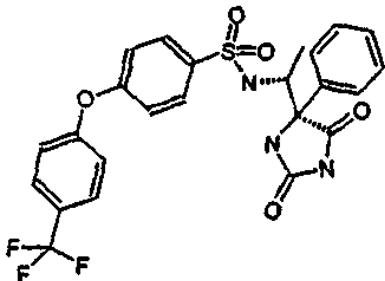
MC-EI (XIAT):  $M^+ + 2H^+ = 454,6m/z$   
 4-(4-Ціанофенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-  
 феніл-імідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



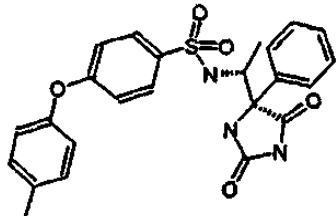
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 477,6m/z$   
 4-(4-фторофенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-  
 феніл-імідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



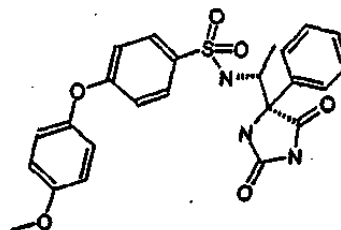
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 470,5m/z$   
 4-(4-Триформетилфенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-  
 феніл-імідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



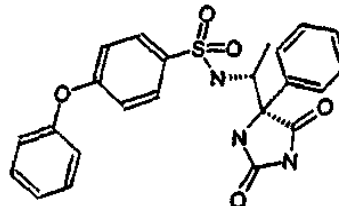
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 519,1m/z$   
 4-(4-Метилфенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-  
 феніл-імідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



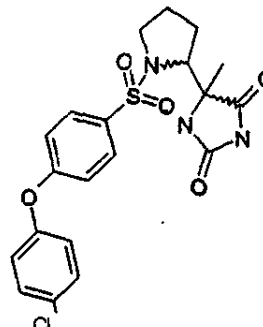
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 466,4m/z$   
 4-(4-Метоксифенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-  
 феніл-імідазолідин-4-R-іл)-  
 етил)бензолсульфонамід



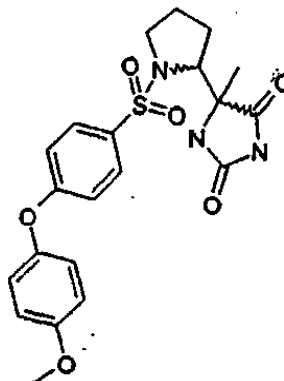
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 482,4m/z$   
 4-(4-Фенокси)-N-(1-((2,5-діоксо-4-S-феніл-  
 імідазолідин-4-R-іл)-етил)бензолсульфонамід



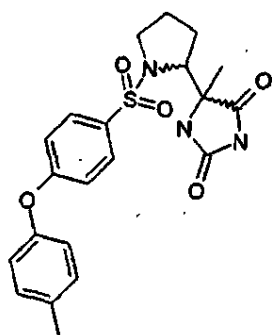
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 452,5m/z$   
 5-(1-[[4-(4-  
 хлорфенокси)феніл]сульфоніл]піролідин-2-іл)-5-  
 метилімідазолідин-2,4-діон



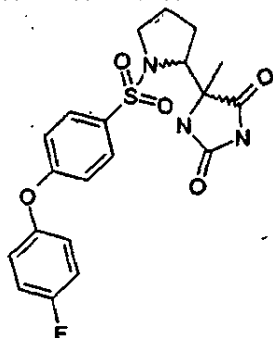
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 450,5m/z$   
 5-(1-[[4-(4-  
 метоксифенокси)феніл]сульфоніл]піролідин-2-іл)-5-  
 метилімідазолідин-2,4-діон



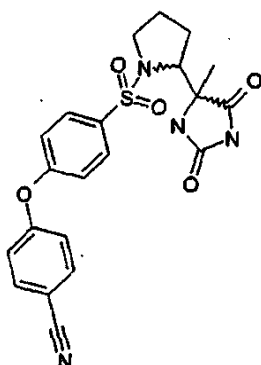
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 446,2m/z$   
 5-(1-[[4-(4-  
 метилфенокси)феніл]сульфоніл]піролідин-2-іл)-5-  
 метилімідазолідин-2,4-діон



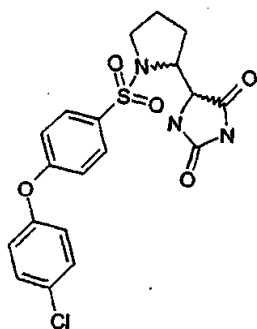
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 430, 1m/z$   
 5-(1-([4-(4-  
 флуорфенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-іл)-5-  
 метилімідазолідин-2,4-діон



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 434, 1m/z$   
 (1-([4-(4-  
 ціанофенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-іл)-5-  
 метилімідазолідин-2,4-діон

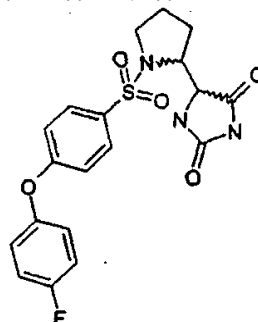


MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 441, 1m/z$   
 5-(1-([4-(4-  
 хлорфенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-  
 іл)імідазолідин-2,4-діон

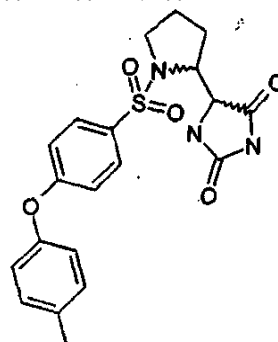


MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 436, 1m/z$

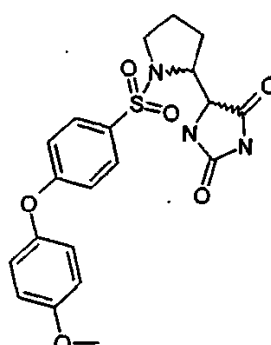
5-(1-([4-(4-  
 флуорфенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-  
 іл)імідазолідин-2,4-діон



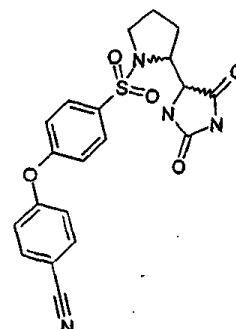
MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 420, 1m/z$   
 5-(1-([4-(4-  
 метилфенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-  
 іл)імідазолідин-2,4-діон



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 416, 1m/z$   
 5-(1-([4-(4-  
 метоксифенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-  
 іл)імідазолідин-2,4-діон



MC-EI (XIAT):  $M^+ + H^+ = 432, 1m/z$   
 5-(1-([4-(4-  
 ціанофенокси)феніл]сульфоніл)піролідін-2-  
 іл)імідазолідин-2,4-діон



МС-ЕІ (ХІАТ):  $M^+ + H^+ = 427,1 m/z$

Приклад 4

[(4R)-2,5-діоксоімідазолідиніл]метансульфоніл хлорид, [(4S)-2,5-діоксоімідазолідиніл]метансульфоніл хлорид або [(R)-2,5-Діоксоімідазолідиніл]-метансульфоніл хлорид реагував з прийнятим первинним або вторинним аміном до отримання сполуки описаної нижче. Всі застосовані аміни є комерційно доступними.

Сульфоніл хлорид (0,060ммоль), амін (0,060ммоль), триетиламін (0,0084мл, 0,060ммоль) у сухому тетрагідрофурані (0,70мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали полістерини метилізоціанату (0,025г, 0,030 ммоль) та суміш перемішували протягом ночі. Білу суспензію фільтрували та сухий залишок промивали з тетрагідрофураном (2х1мл). Фільтрати випарювали, білий сухий залишок суспендували у воді (5 мл), збирали на фільтрі, промивали водою (2х1 мл), поглинули вільну воду та сушили у вакуумі при 45°C протягом ночі до отримання потрібних сполук.

Вихідні матеріали отримували таким чином:

5-метил-5-

{[(фенілметил)тіо]метил}імідазолідин-2,4-діон

У стальний резервуар поміщали етанол та воду (315мл/135мл).

Додавали 31,7г (0,175ммоль) бензилтіоацетону, 22,9г (0,351ммоль) ціанід калію та 84,5г (0,879ммоль) карбонат амонію. Закритий реакційний резервуар тримали у масляній бані (температура бані - 90°C) при енергійному перемішуванні протягом 3год.

Реакційний резервуар охолоджували з льодом (0,5год.), жовтувату кашку випарювали досуха та твердий залишок розділяли між 400мл води та 700мл етилацетату та видаляли. Водну фазу екстрагували з етилацетатом (300мл). Комбіновані і органічні фази промивали з насиченим соляним розчином (150мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували та випарювали досуха. Якщо продукт не кристалізувався, до масла додавали 300мл дихлорметану. В результаті випарювання отримували продукт у вигляді злегка жовтуватого порошку, 43,8г (90%).

МС-ЕІ (ХІАТ)  $m/z$  251,1 ( $MH^+$ ).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,74 (1H,s); 8,00 (1H,s); 7,35-7,20 (5H,m); 3,76 (2H,s); 2,72, 2,62 (1H кожний, Abq, J=14,0Гц); 1,29 (3H,s).

$^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 177,30, 156,38, 138,11, 128,74, 128,24, 126,77, 62,93, 37,96, 36,39, 23,15.

(5S)-5-метил-5-

{[(фенілметил)тіо]метил}імідазолідин-2,4-діон

Потрібну сполуку отримували хіральним розділенням рацемічного матеріалу з використанням 250х50мм колонки на Dynamic Axial Compression Preparative ВЕРХ системі.

Використовували: стаціонарну фазу - CHIRALPAK-AD; елюент - Метанол; потік - 89мл/хв.; температура - навколишнього середовища; ультрафіолет - 220нм, зразок концентрації - 150мг/мл; об'єм введення - 20мл; тривалість відстоювання для потрібних сполук - 6хв.

Аналіз хірального очищення робили з використанням: 250х4,6мм колонки CHIRALPAK-AD від Daicel; потік - 0,5мл/хв.; елюент - Етанол; ультра-

фіолет - 220нм; температура - навколишнього середовища; тривалість відстоювання для потрібних сполук - 9,27хв.

Чистоту визначали до >99%.

МС-ЕІ (ХІАТ)  $m/z$  251,1 ( $MH^+$ ).

$[\alpha]_D = -30,3^\circ$  (c=0,01г/мл, MeOH, T=20°C).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,74 (1H,s); 8,00 (1H,s); 7,35-7,20 (5H,m); 3,76 (2H,s); 2,72, 2,62 (1H кожний, Abq J=14,0Гц); 1,29 (3H,s).

$^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 177,30, 156,28, 138,11, 128,74, 128,24, 126,77, 62,93, 37,96, 36,39, 23,15.

(5R)-5-метил-5-{[(фенілметил)тіо]метил}імідазолідин-2,4-діон

Потрібну сполуку отримували хіральним розділенням рацемічного матеріалу з використанням 250х50мм колонки на Dynamic Axial Compression Preparative ВЕРХ системі.

Використовували: стаціонарна фаза - CHIRALPAK-AD; елюент - Метанол; потік - 89мл/хв.; температура - навколишнього середовища; ультрафіолет - 220нм, зразок концентрації - 150мг/мл; об'єм введення - 20мл; тривалість відстоювання для потрібних сполук - 10хв.

Аналіз хірального очищення робили з використанням: 250х4,6мм колонки CHIRALPAK-AD від Daicel; потік - 0,5мл/хв.; елюент - Етанол; ультрафіолет - 220нм; температура - навколишнього середовища; тривалість відстоювання для потрібних сполук - 17,81хв.

Чистоту визначали до >99%.

МС-ЕІ (ХІАТ)  $m/z$  251,0 ( $MH^+$ ).

$[\alpha]_D = +30,3^\circ$  (c=0,01г/мл, MeOH, T=20°C).

$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,74 (1H,s); 8,00 (1H,s); 7,35-7,20 (5H,m); 3,76 (2H,s); 2,72, 2,62 (1H кожний, Abq J=14,0 Гц); 1,29 (3H,s).

$^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 177,31, 156,30, 138,11, 128,74, 128,25, 126,77, 62,94, 37,97, 36,40, 23,16.

[(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфоніл хлорид

(5S)-5-метил-5-

{[(фенілметил)тіо]метил}імідазолідин-2,4-діон (42,6г; 0,17ммоль) розчиняли у суміші АсОН (450мл) та  $H_2O$  (50мл). Суміш занурювали у льод/водяну баню,  $Cl_2$  (газ) виділявся у вигляді бульбашок по розчину, потік газу встановлювали таким чином, щоб температура трималася нижче +15°C. Після 25хв. розчин ставав жовто-зеленого кольору та зразок видаляли для МС-Е та ВЕРХ аналізу. Ці дані показали, що вихідний матеріал був витрачений. Чисто жовтий розчин перемішували протягом 30хв. та утворювали непрозорий розчин/кашицю.

Розчинник видаляли на роторному випарнику з використанням водяної бані при температурі, яку утримували на рівні +37°C. Жовтувату тверду масу суспендували у Toluene (400мл) та розчинник видаляли на тому-ж роторному випарнику. Це повторювали ще раз.

Сирий продукт далі суспендували у ізо-Гексані (400мл) та нагрівали до +40°C поки перемішували, кашка охолонула до кімнатної температури до того, як видаляли нерозчинний продукт фільтруванням, промивали з ізо-Гексаном (6х100мл), та сушили під зниженим тиском при +50°C протягом ночі. В результаті було отримано продукт у вигляді злегка жовтого порошку.

Отримано 36,9г (95%) потрібної сполуки.  
Чистота за допомогою ВЕРХ - 99%, ЯМР підтвержували цю чистоту.

$[\alpha]_D = -12,4^\circ$  ( $c=0,01$ г/мл, ТГФ,  $T=20^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (ТГФ- $d_8$ )  $\delta$ : 9,91 (1H,bs); 7,57 (1H,s); 4,53, 4,44 (1H кожний, ABq,  $J=14,6$ Гц); 1,52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (ТГФ- $d_8$ )  $\delta$ : 174,96; 155,86; 70,96; 61,04; 23,66.

[(4R -4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл)метансульфоніл хлорид

Наступна процедура описана для [(4S)-4-метил-2,5-діоксоімідазолідин-4-іл]метансульфоніл хлориду.

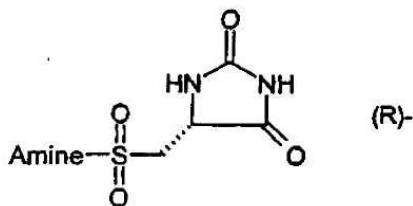
Починаючи від (5R)-5-метил-5-[[фенілметил]тіо]метил]імідазолідин-2,4-діон (10,0г, 40ммоль).

Отримано 8,78г (96% виходу) потрібної сполуки. Чистота ЯМР > 98%.

$[\alpha]_D = +12,8^\circ$  ( $c=0,01$ г/мл, ТГФ,  $T=20^\circ\text{C}$ ).

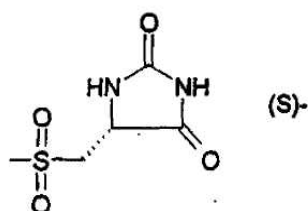
$^1\text{H}$  ЯМР (ТГФ- $d_8$ )  $\delta$ : 9,91 (1H,bs); 7,57 (1H,s); 4,53,4,44 (1H кожний, ABq,  $J=14,6$ Гц); 1,52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (ТГФ- $d_8$ )  $\delta$ : 174,96; 155,84; 70,97; 61,04; 23,66.



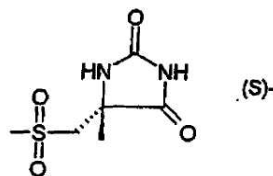
На таблиці нижче представлена аміногрупа для кожної сполуки винаходу зазначеної вище структури.


Амін



На таблиці нижче представлена аміногрупа для кожної сполуки винаходу зазначеної вище структури.


Амін



На таблиці нижче представлена аміногрупа для кожної сполуки винаходу зазначеної вище структури.

Гідантоїн	Аналіз <sup>(1)</sup>
	MW. 375.41 m/z 410 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 374 (MH <sup>+</sup> ) MW. 373.43
	m/z 388 (MH <sup>+</sup> ) MW. 387.42

N-[4-(4-Хлор-фенокси)-феніл]-C-((4s)-4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метансульфонамід  
МС-ЕІ (ХІАТ) m/z 410 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,75 (1H,s); 9,89 (1H,s); 8,04 (1H,s); 7,45-7,39 (2H,m); 7,25-7,19 (2H,m); 7,06-6,97 (4H,m); 3,54 (1 H від ABq,  $J=14,1$ Гц); 1,31 (3H,s).

N-4-(бензил-феніл)-C-((4S)-4-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метансульфонамід  
МС-ЕІ (ХІАТ) m/z 374 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,74 (1H,s); 9,82 (1H,s); 8,01 (1H,s); 7,33-7,05 (9H,m); 3,49, 3,36 (1H кожний, ABq,  $J=16,2$ Гц); 1,28 (3H,s).

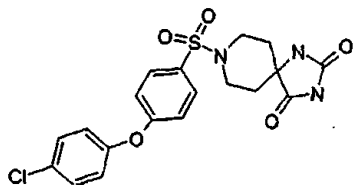
N-(4-Бензоіл-феніл)-C-((4S)-метил-2,5-діоксо-імідазолідин-4-іл)-метансульфонамід

МС-ЕІ (ХІАТ)  $m/z$  388 ( $MH^+$ ).

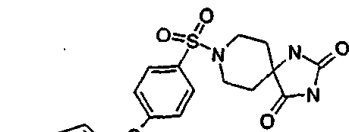
$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,81 (1H,s); 10,58 (1H,s); 8,08 (1H,s); 7,76-7,62 (5H,m); 7,60-7,52 (2H,m); 7,33-7,27 (2H,m); 3,68, 3,52 (1H кожний, АВq,  $J=4,7$ Гц); 1,33 (3H,s).

Приклад 5

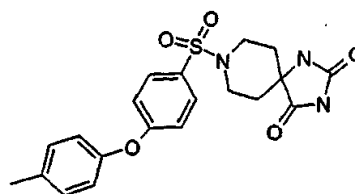
Отримано з комерційно доступного N-Вос-4-піперидону способами описаним у прикладі 3.



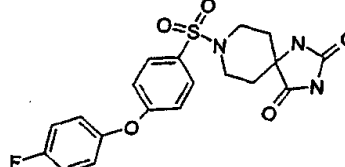
$m/z$  437 ( $MH^+$ ), молекулярна маса 435,89



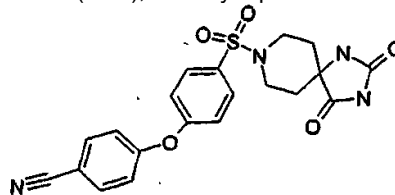
$m/z$  432 ( $MH^+$ ), молекулярна маса 431,47



$m/z$  416 ( $MH^+$ ), молекулярна маса 415,47



$m/z$  420 ( $MH^+$ ), молекулярна маса 419,43



$m/z$  427 ( $MH^+$ ) молекулярна маса 426,45