



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

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

(30) Приоритет: 27.08.2002 SE 0202539-3

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2006 Бюл. № 01

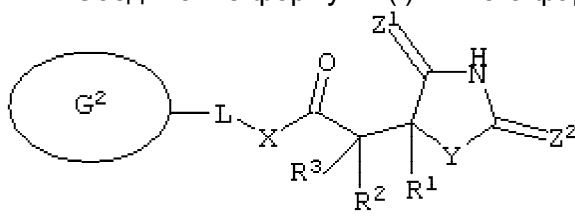
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.03.2005

(86) Заявка РСТ:
SE 03/01328 (26.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/020415 (11.03.2004)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)(72) Автор(ы):
ХЕНРИКССОН Кристер (SE),
МУНК АФ РОЗЕНСКЕЛЬД Магнус (SE)(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

(54) 2, 5-ДИОКСОИМИДАЗОЛИДИН-4-ИЛ-АЦЕТАМИДЫ И ИХ АНАЛОГИ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ MMP-12

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



(I)

где X представляет собой атом кислорода или группу NR⁴ или CH₂;

Y представляет собой NH или N-метил;

каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой атом кислорода или серы, при условии, что по меньшей мере один из Z¹ и Z² представляет собой атом кислорода;

либо R¹ представляет собой водород или группу, выбранную из C₁-C₆алкила и насыщенной или ненасыщенной 3-10-членной кольцевой системы, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем каждая группа возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, карбоксила, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилкарбонил(окси), -S(O)_mC₁-C₆алкил, где m представляет собой 0, 1 или 2, C₁-C₆алкилсульфониламино, C₁-C₆алкоксикарбонил(амино), бензилокси и насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного кольца, которое может содержать по меньшей мере один

кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем это кольцо в свою очередь возможно замещено по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, оксо, карбоксила, циано, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксикарбонила и C₁-C₆гидроксиалкила;

R² представляет собой водород или C₁-C₆алкил; и

R³ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

либо R¹ и R² вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а R³ является таким, как определено выше;

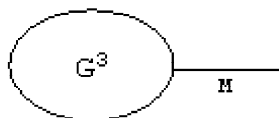
либо R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенное 5-6-членное кольцо, возможно содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а R¹ является таким, как определено выше;

R⁴ представляет собой водород или C₁-C₆алкил;

каждый из R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C₁-C₆алкокси;

L представляет собой -CH₂C(O)- или -C(O)CH₂-, либо L представляет собой C₂-C₆алкильную или C₂-C₆алкинильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся по меньшей мере одной группировкой, выбранной из O, NH, S, SO, SO₂ и C(O), либо L представляет собой C₃-C₆циклоалкильную, метилC₃-C₆циклоалкильную или C₃-C₆циклоалкилметильную группу, причем каждая из перечисленных групп возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеноалкила, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄галогеноалкокси, либо L представляет собой C₃-C₄алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G², образуя кольцо;

G² представляет собой насыщенную или ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, нитро, C₁-C₆алкила (возможно замещенного одним или более чем одним циано, галогеном, гидроксидом или метокси), C₂-C₆алкенила, C₁-C₆алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним атомом галогена), -S(O)_nC₁-C₆алкил, где n представляет собой 0, 1 или 2, C₁-C₆алкилкарбонил(амино), C₁-C₆алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси, -NR⁹R¹⁰ и группы формулы



(II)

каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C₁-C₆алкокси;

M представляет собой связь или -O-, -S-, -C≡C-, -CH₂O- или -OCH₂-;

G³ представляет собой ненасыщенную 5-10-членную кольцевую систему, которая может содержать по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, причем эта кольцевая система возможно замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, гидроксила, циано, нитро, C₁-C₆алкила (возможно замещенного одним или более чем одним циано, галогеном, гидроксидом или метокси), C₂-C₆алкенила, C₁-C₆алкокси (возможно замещенного одним или более чем одним атомом галогена), -S(O)_tC₁-C₆алкил, где t представляет собой 0, 1 или 2, C₁-C₆алкилкарбонил(амино), C₁-C₆алкилкарбонилокси, фенила, бензилокси и -NR¹¹R¹²; и

каждый из R¹¹ и R¹² независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из гидроксила, галогена и C₁-C₆алкокси.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой группу NR⁴.
3. Соединение по п.2, где R⁴ представляет собой водород.
4. Соединение по п.1, где Y представляет собой NH.
5. Соединение по п.1, где Z¹ и Z² оба представляют собой атом кислорода.
6. Соединение по п.1, где L представляет собой C₂-C₄алкильную группу, возможно прерванную или заканчивающуюся одной или двумя группировками, независимо выбранными из O, NH, S, SO, SO₂ и C(O), либо L представляет собой C₃-C₆циклоалкильную, метилC₃-C₆циклоалкильную или C₃-C₆циклоалкилметильную группу, причем каждая из перечисленных групп возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄галогеноалкила, C₁-C₄алкокси и C₁-C₄галогеноалкокси.
7. Соединение по п.1, где L представляет собой C₃-C₄алкиленовую цепь, концы которой присоединены к соседним кольцевым атомам углерода в 5-10-членной кольцевой системе G², образуя кольцо.
8. Соединение по п.7, где 5-10-членная кольцевая система G² представляет собой фенил.
9. Соединение по п.1, где в G² насыщенная или ненасыщенная 5-10-членная кольцевая система выбрана из цикlopентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептила, цикlopентенила, циклогексенила, фенила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила, диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ила, нафтила, бензофуранила, бензотиенила, бензодиоксила, хиолинила, 2,3-дигидробензофуранила, тетрагидропиранила, пиразолила, пиразинила, тиазолидинила, инданила, тиенила, изоксазолила, пиридазинила, тиадиазолила, пирролила, фуранила, тиазолила, индолила, имидазолила, пиримидинила, бензимидазолила, триазолила, тетразолила и пиридинила.
10. Соединение по любому из пп.1-9, где в G³ ненасыщенная 5-10-членная кольцевая система выбрана из цикlopентенила, циклогексенила, фенила, нафтила, бензофуранила, бензотиенила, бензодиоксила, хиолинила, 2,3-дигидробензофуранила, пиразолила, пиразинила, тиазолидинила, инданила, тиенила, изоксазолила, пиридазинила, тиадиазолила, пирролила, фуранила, тиазолила, индолила, имидазолила, пиримидинила, бензимидазолила, триазолила, тетразолила и пиридинила.
11. Соединение по п.1, которое выбрано из группы состоящей из
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-бифенил-4-ил)-этил]-ацетамида,
N-[2-(4'-циано-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-фенил-циклопропил)-ацетамида,
N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-(2-бифенил-4-ил-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(7-метил-1H-индол-3-ил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-феноксифенил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фторфенил)этил]-ацетамида,
N-[2-(4-бромфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(2,4-дихлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(3'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-бензилокси-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-тиофен-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
N-[2-(4'-хлор-бифенил-4-ил)-этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метилсульфанил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-нитро-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
N-[2-(3'-ацетиламино-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-нафталин-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
N-[2-(3',5'-дихлор-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метил-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
N-[2-(4-бензофуран-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метокси-бифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-[1,1';4,1'']терфенил-4-илэтил)-ацетамида,
N-[2-(4'-ацетил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4-бензо[б]тиофен-2-ил-фенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-цианометил-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-пиридин-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(1H-пиррол-2-ил)фенил]этил}-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-3-ил-фенил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фуран-2-ил-фенил)этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-тиофен-2-илэтил)-ацетамида,
N-[2-(4-трет-бутилфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4-хлорфенил)-1-метилэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[[1-(4-хлорфенил)циклопропил]метил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[2-(4-хлорфенил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[2-(4-хлорфенил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[2-(4'-циано-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,
N-[(1S,2R)-2-(4'-метоксибифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[(1S,2R)-2-(4'-цианобифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[(1S,2R)-2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[(1S,2R)-2-[4'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]циклопропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)этил]-ацетамида,
N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метил-N-(2-фенилэтил)-ацетамида,
N-[1-(4-хлорфенил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил)-ацетамида,
N-{2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,
N-{2-[3'-(ацетиламино)бифенил-4-ил]пропил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(3'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-ацетилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(3'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил}-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил}-ацетамида,

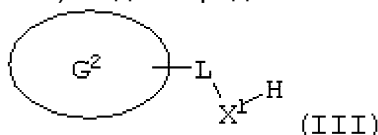
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-ацетамида,
N-[2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамида,
N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хиолин-3-илфенил)пропил]-ацетамида,
N-[2-(4'-циано-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетамида,
N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-фторбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(3'-метоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-[4-(1-бензотиен-2-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(3'-цианобифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-(4'-фтор-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[3'-(метилтио)бифенил-4-ил]пропил]-ацетамида,
N-[2-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил]пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,

N-[2-(4'-метокси-3'-метилбифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-{2-[4-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)фенил]пропил}-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[3'-(трифторметокси)бифенил-4-ил]пропил}-ацетамида,
N-[2-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)пропил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-хиолин-3-илфенил)пропил]-ацетамида,
N-[5-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(3-метоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-[3-(ацетиламино)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(3-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-ацетилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(1-бензотиен-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(3-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-цианофенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-фтор-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(метилтио)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
N-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-метокси-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[5-[3-(трифторметокси)фенил]-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-ацетамида,
N-[5-(3,4-диметоксифенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[5-(4-циано-3-метилфенил)-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил]-2-(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметил)фенокси]фенил}этил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[4-(4-метоксифенокси)фенил]этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[4-(трифторметокси)фенокси]фенил}этил)-ацетамида,
N-[2-[4-(4-хлорфенокси)фенил]этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
N-[2-[4-(4-ацетилфенокси)фенил]этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-[4-(пиридин-3-илокси)фенил]этил]-ацетамида,
2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-(2-{4-[(6-метоксипиридин-3-ил)окси]фенил}этил)-ацетамида,

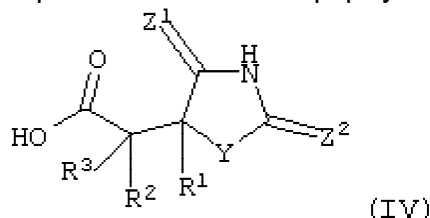
N-{2-[4-(4-цианофенокси)фенил]этил}-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида, 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-метилфенокси)фенил]этил}-ацетамида, 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-{2-[4-(4-фторфенокси)фенил]этил}-ацетамида, N-(2-бифенил-4-ил-2-гидрокси-этил)-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида, N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-метоксиэтил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида, N-[2-(1,1'-бифенил-4-ил)этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-метилацетамида, 2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-N-[2-(4-фенилэтинил-пиперидин-1-ил)этил]-ацетамида, N-[2-[(4-бромбензил)окси]этил]-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)-ацетамида, 2-(1,1'-бифенил-4-ил)-2-оксоэтил-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)ацетата, и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

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

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

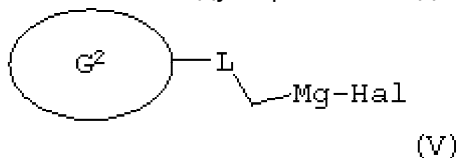


где X^1 представляет собой атом кислорода или группу NR^4 , а L, G^2 и R^4 являются такими, как определено в формуле (I), подвергают взаимодействию с активированной карбоновой кислотой формулы



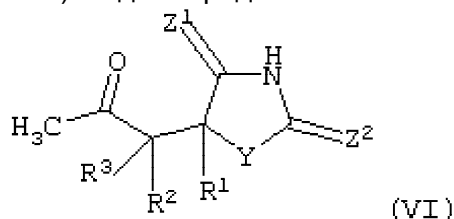
где Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I); или

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

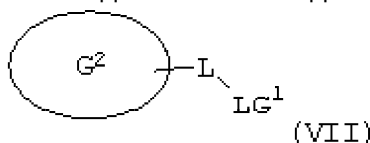


где Hal представляет собой атом галогена, а L и G^2 являются такими, как определено в формуле (I); или

в) когда X представляет собой CH_2 , соединение формулы



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



где LG^1 представляет собой уходящую группу, а L и G^2 являются такими, как определено в формуле (I), в присутствии сильного основания;

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

сольват.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват по любому из пп.1-11 совместно с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

14. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.13, включающий смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по любому из пп.1-11 с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват по любому из пп.1-11 для применения в терапии.

16. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по любому из пп.1-11 в изготовлении лекарства для использования в лечении обструктивного заболевания дыхательных путей.

17. Применение по п.16, где обструктивное заболевание дыхательных путей представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.

18. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного MMP12 (матриксная металлопротеиназа 12), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по любому из пп.1-11.

19. Способ лечения обструктивного заболевания дыхательных путей, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата по любому из пп.1-11.