

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia, S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869

Fax: (571) 6161889

As. 2314/P.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00-015.564
Solicitud de Patente a nombre de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 02 - 67,116 de octubre 7, 2002, por la suma de \$318.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376
JEU/ra.

2314

350
339**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECEIVED
INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA
BOGOTÁ, D.C.
1999/10/07

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 67,116
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2002

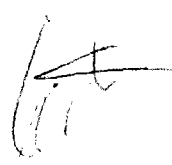
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6515879	07/10/2002	5,607,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
		TOTAL :	\$ 318,000.00

SON: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

3-40

2005-01-20
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N°
11880

REFERENCIA	Radicación	00 15564
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	031

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 15564, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 3-36, con correcciones en folio 139
- . Ejemplos: folios 36-98
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 140-160
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 03.03.99, bajo el número 60/122644

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 46 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción, que son inhibidores de metaloproteasas y que son efectivos en el tratamiento de condiciones caracterizadas por el exceso de actividad de estas enzimas. Se incluyen isómeros ópticos, diastereómeros, enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/18 // 31/185

Claridad de la solicitud

El artículo 30 de la decisión 486 establece que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

Los términos alquilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquenilo, alcoxi opcionalmente sustituido, amida, éster o imida biohidrolizable no son claros ni específicos y no indican sustituyentes específicos y, por lo tanto, no indican cuáles compuestos son los que se quieren proteger.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Excepciones a la patentabilidad

El artículo 20d de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *“No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 32-46, que trata de “Un método para prevenir o tratar una enfermedad...”, no es patentable.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 03.03.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	EP 0877019	“Ácidos diaminocarboxílicos sustituidos”	11.11.98
2	WO 9906340	“Inhibidores de metaloproteasa acíclicos”	11.02.99
3	WO 9850348	“Inhibidores de metaloproteasa, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso farmacéutico”	12.11.98
4	EP 0757984	“Derivados de ácido hidroxámico útiles para inhibir gelatinasa”	12.02.97
5	EP 0606046	“Ácidos hidroxámicos sustituidos con arilsulfonamido”	13.07.94
6	US 5552419	“Ácidos hidroxámicos sustituidos con arilsulfonamido”	03.09.96

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La solicitud EP 0877019 se relaciona con ácidos diaminocarboxílicos sustituidos de fórmula (I), su procedimiento de síntesis y su capacidad de inhibir las metaloproteasas

La publicación WO 9906340 provee compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen que son útiles para tratar condiciones mediadas por las metaloproteasas

La solicitud WO 9850348 publica compuestos y composiciones que son inhibidores de las metaloproteasas

La publicación EP 0757984 se relaciona con derivados de ácido hidroxámico que son útiles para la inhibición de las gelatinasas

Las publicaciones EP 0606046 y US 5552419 revelan compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables que se utilizan para tratar condiciones relacionadas con las metaloproteasas

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar compuestos inhibidores de las metaloproteasas, se aprecia que es una derivación evidente del estado de la técnica ya que cualquiera de los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen el mismo propósito.

Finalmente, no se muestran pruebas ni resultados en donde se demuestre un efecto sorprendente de los compuestos en cuestión

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

345

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	EP 0877019	1-31	Nivel Inventivo
2	WO 9906340	1-31	Nivel Inventivo
3	WO 9850348	1-31	Nivel Inventivo
4	EP 0757984	1-31	Nivel Inventivo
5	EP 0606046	1-31	Nivel Inventivo
6	US 5552419	1-31	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10.11.2024

CONCEPTO TÉCNICO Número 0027	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

~~20/0003~~

335
349

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 877 019 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
11.11.1998 Patentblatt 1998/46

(21) Anmeldenummer: 98108040.1

(22) Anmeldetag: 02.05.1998

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 311/19**, C07C 311/29,
C07D 261/18, C07D 209/48,
C07D 209/46, C07D 241/24,
C07D 213/81, C07D 307/24,
C07D 233/54, C07D 235/24,
C07D 513/04, C07D 233/74,
C07D 207/16, C07D 277/06,
C07D 209/42, C07D 307/68,
C07D 333/38, C07D 333/24,
C07D 275/04, C07D 249/18,
C07D 215/48, C07D 295/20,
C07D 207/34, C07D 207/38,
C07D 239/42, A61K 31/18,
A61K 31/63

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

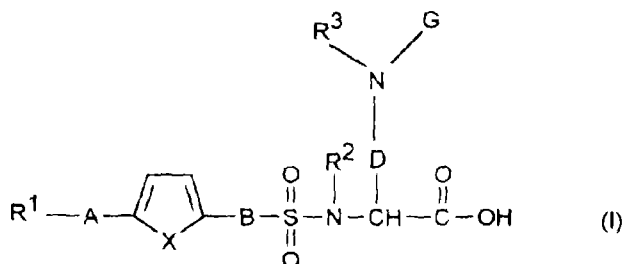
(30) Priorität: 09.05.1997 DE 19719585
12.05.1997 DE 19719428

(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Thorwart, Werner, Dr.
65239 Hochheim (DE)
• Schwab, Wilfried, Dr.
65193 Wiesbaden (DE)
• Schudok, Manfred, Dr.
65817 Eppstein/Ts. (DE)
• Haase, Burkhard, Dr.
65719 Hofheim (DE)
• Neises, Bernhard, Dr.
77652 Offenburg (DE)
• Billen, Günter, Dr.
65527 Niedernhausen (DE)

(54) **Substituierte Diaminocarbonsäuren**

(57) Verbindungen der Formel I



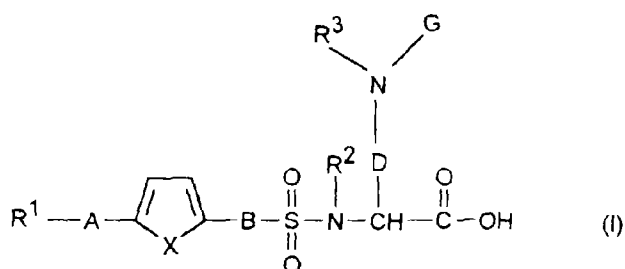
eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-abbauenden Metalloproteinasen beteiligt ist.

EP 0 877 019 A1

160	70	10
161	40	4
162	50	6
168	40	20
170	20	10
171	30	10

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

 $\mathbb{R}^1$ für

1. Phenyl,
2. Phenyl, welches ein- oder zweifach substituiert ist durch

- 2.1. (C₁-C₇)-Alkyl, gerade, cyclisch oder verzweigt,
- 2.2. -OH,
- 2.3. (C₁-C₆)-Alkyl-C(O)-O-,
- 2.4. (C₁-C₆)-Alkyl-O-,
- 2.5. (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₄)-Alkyl-O-,
- 2.6. Halogen,
- 2.7. -CF₃,
- 2.8. -CN,
- 2.9. -NO₂,

- 2.10. HO-C(O)-,
2.11. (C₁-C₆)-Alkyl-O-C(O)-,
2.12. Methylendioxo,
2.13. R⁴-(R⁵)N-C(O)-,
2.14. R⁴-(R⁵)N-, oder

3. einen Heteroaromaten aus der nachfolgenden Gruppe 3.1. bis 3.16., der unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist,

EP 0 877 019 A1

- 3.1. Pyrrol,
- 3.2. Pyrazol,
- 3.3. Imidazol,
- 3.4. Triazol,
- 3.5. Thiophen,
- 3.6. Thiazol,
- 3.7. Oxazol,
- 3.8. Isoxazol,
- 3.9. Pyridin,
- 3.10. Pyrimidin,
- 3.11. Indol,
- 3.12 Benzothiophen,
- 3.13. Benzimidazol,
- 3.14. Benzoxazol,
- 3.15. Benzothiazol oder
- 3.16 Benzotriazol steht,

R^2 , R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. $(C_1 - C_6)$ -Alkyl-,
3. $HO-C(O)-(C_1 - C_6)$ -Alkyl-,
4. Phenyl- $(CH_2)_o$ -, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und o die ganze Zahl Null, 1 oder 2 darstellt, oder
5. Picolyl stehen oder
6. R^4 und R^5 zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 4-bis 7-gliedrigen Ring bilden, worin gegebenenfalls eines der Kohlenstoffatome durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

R^3 und G gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. $(C_1 - C_6)$ -Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist,
3. $(C_2 - C_6)$ -Alkenyl-,
4. Phenyl- $(CH_2)_m$ -, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 ist,
5. Heteroaryl- $(CH_2)_m$ -, worin Heteroaryl wie unter 3.1 - bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt,
6. $R^6-C(O)$ -, worin

R^6 für

- 6.1 $(C_1 - C_6)$ -Alkyl-, worin Alkyl unsubstituiert oder wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben oder durch $(C_3 - C_6)$ -Cycloalkyl substituiert ist,
- 6.2 $(C_3 - C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist,
- 6.3 $(C_2 - C_6)$ -Alkenyl-, worin Alkenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach substituiert ist durch
 - 6.3.1 Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist
 - 6.3.2 Heteroaryl -, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und unsubstituiert oder ein- bis dreifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist oder
 - 6.3.3 die unter 2.1. bis 2.14. beschriebenen Reste,
- 6.4 Phenyl- $(CH_2)_m$ -, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben, durch -O-CF₃, -SO₂-NH₂, -NH-C(O)-CF₃ oder durch Benzyl substituiert ist und gegebenenfalls ein Wasserstoffatom des -(CH₂)-Restes durch den Rest -COOH substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- 6.5 Naphthyl,

6.6 Adamantyl oder

6.7 Heteroaryl-(CH₂)_m-, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht,

7. R⁶-O-C(O)-, worin R⁶ wie oben genannt definiert ist,

8. R⁶-CH(NH₂)-C(O)-, worin R⁶ wie oben genannt definiert ist,

9. R⁸-N(R⁷)-C(O)-, worin

R⁸ für

9.1 Wasserstoffatom

9.2 (C₁-C₆)-Alkyl-

9.3 Phenyl-(CH₂)_m-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, oder

9.4 Heteroaryl-(CH₂)_m-, worin Heteroaryl wie unter 3.1. bis 3.16. definiert und/oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 darstellt, steht und worin

R⁷ Wasserstoffatom oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet oder worin

R⁷ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden und der Ring unsubstituiert ist oder ein Kohlenstoffatom im Ring durch -O-, -S- oder -NH- ersetzt ist,

10. R⁶-SO₂-, worin R⁶ wie oben genannt definiert ist,

11. R⁶-SO₂-N(R⁷)-C(O)-, worin R⁶ und R⁷ wie oben genannt definiert sind,

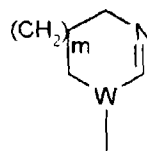
12. R⁶-NH-C(=NR⁷)-, worin R⁶ und R⁷ wie oben genannt definiert sind oder

12.1 (C₁-C₆)-Alkyl-C(O)-,

12.2 -NO₂ oder

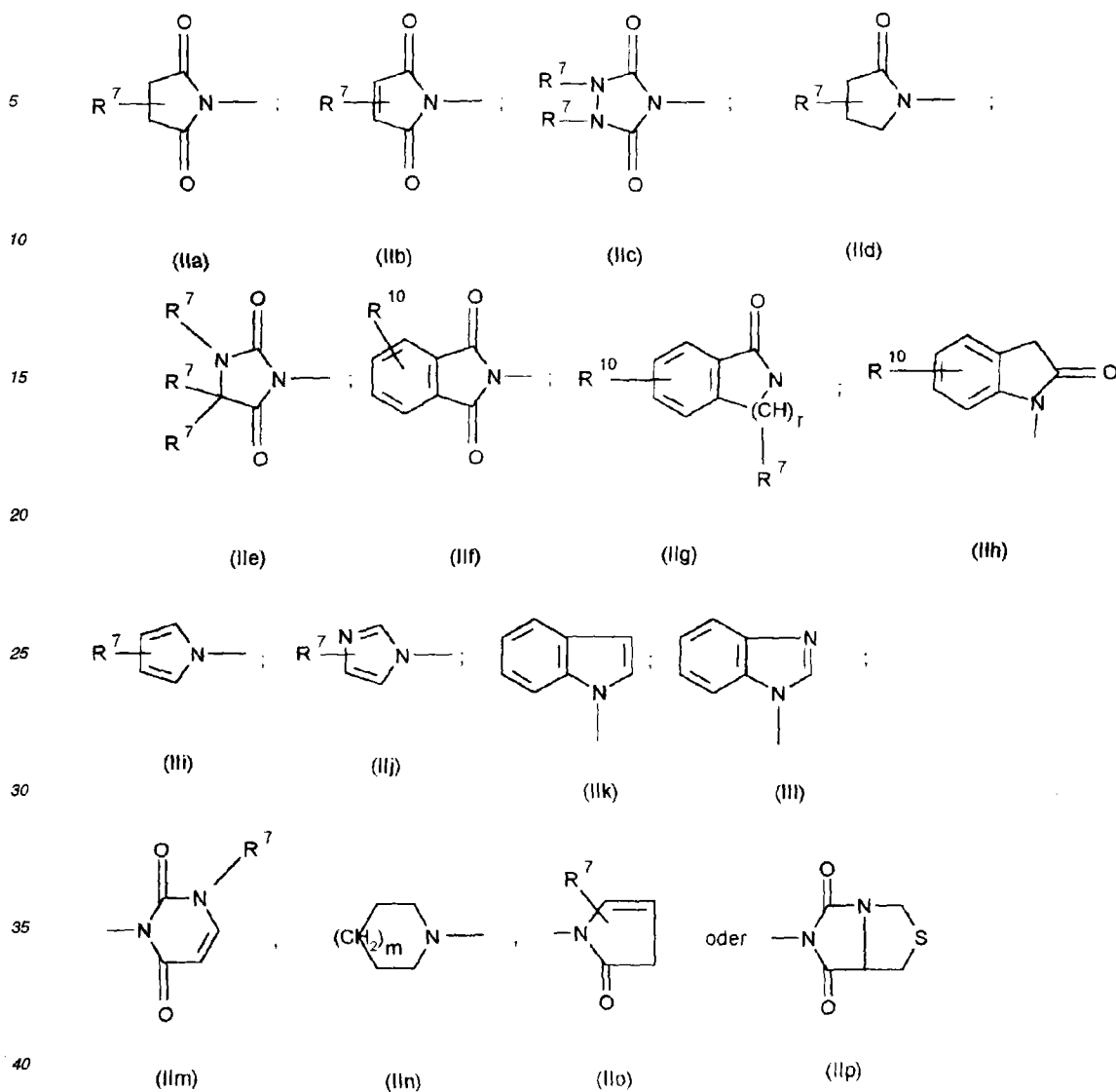
12.3 -SO₂-(CH₂)_q-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben substituiert ist und q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 ist, darstellen,

13.



worin m die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und W für ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, oder

R³ und G zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring der Teilformel IIa bis IIp bilden



wobei r die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet, R¹⁰ einen Rest wie unter 2.1. bis 2.14. beschrieben bedeutet, und R⁷ und m die oben genannte Bedeutung haben und gegebenenfalls bei der Teilformel IIg ein Kohlenstoffatom im Ring durch Sauerstoff-, Schwefel-, SO₂ oder unsubstituiertes oder mit R₂ substituiertes Stickstoffatom ersetzt ist,

A für

- a) eine kovalente Bindung,
- b) -O-,
- c) -CH=CH- oder
- d) -C≡C- steht,

B für

- a) -(CH₂)_m-, worin m die obengenannte Bedeutung hat,
- b) -O-(CH₂)_q-, worin q die ganze Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet, oder
- c) -CH=CH- steht,

D

$-(CH_2)_m-$ bedeutet, worin m für die ganze Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht und gegebenenfalls einer der Ketten-C-Atome durch ein gegebenenfalls substituiertes -NH-, -O- oder -S- Atom ersetzt ist, und

5

X für

-CH=CH-, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

10 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ für

15

1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor oder

2.2. R⁴-(R⁵)N-, wobei R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für

20

2.2.1. (C₁-C₃)-Alkyl stehen oder

2.2.2. R⁴ und R⁵ zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, wobei gegebenenfalls eines der C-Atome durch -O- oder -NH- ersetzt ist, steht,

25 R² für Wasserstoffatom steht,

G und R³ verschieden sind, wobei

G für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht und

R³ für

30

1. Phenyl-(CH₂)_m steht, worin Phenyl unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl 1 ist,

2. für Heteroaryl-(CH₂)_n steht, worin Heteroaryl wie unter 3.10 definiert ist und unsubstituiert ist oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und n für Null steht,

3. für R⁶-C(O)- steht, worin

35

R⁶ für

3.1 (C₁-C₆)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist,

3.2 Phenyl-(CH₂)_r - worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und gegebenenfalls ein Wasserstoffatom des -(CH₂)-Restes durch den Rest -COOH ersetzt ist und r Null 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

3.3 Heteroaryl-(CH₂)_o-, worin Heteroaryl wie unter 3.1 bis 3.15 definiert und unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und o Null 1, 2, oder 3 bedeutet, oder

40

45

4. für R⁸-N(R⁷)-C(O)- steht, worin

R⁸ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden und der Ring unsubstituiert oder ein Ring-C-atom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, oder

50

R³ und G zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring der Teilformel IIg bilden, worin r 1 ist,

A für eine kovalente Bindung steht,

B für -(CH₂)_p- steht und p Null bedeutet,

55

D -(CH₂)_q- bedeutet und q für eine ganze Zahl 2, 3 oder 4 steht, und

X für -CH=CH- steht.

3. Verbindung der Formel X

D

-(CH₂)_m- bedeutet, worin m für die ganze Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht und gegebenenfalls einer der Ketten-C-Atome durch ein gegebenenfalls substituiertes -NH-, -O- oder -S- Atom ersetzt ist, und

X für

-CH=CH-, Sauerstoffatom oder Schwefelatom steht.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ für

1. Phenyl oder

2. Phenyl, welches einfach substituiert ist durch

2.1. Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor oder

2.2. R⁴-(R⁵)N-, wobei R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für2.2.1. (C₁-C₃)-Alkyl stehen oder2.2.2. R⁴ und R⁵ zusammen mit der ringständigen Aminogruppe einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, wobei gegebenenfalls eines der C-Atome durch -O- oder -NH- ersetzt ist, steht,R² für Wasserstoffatom steht,G und R³ verschieden sind, wobeiG für Wasserstoffatom oder (C₁-C₄)-Alkyl steht undR³ für1. Phenyl-(CH₂)_m steht, worin Phenyl unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und m die ganze Zahl 1 ist,2. für Heteroaryl-(CH₂)_n steht, worin Heteroaryl wie unter 3.10 definiert ist und unsubstituiert ist oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und n für Null steht,3. für R⁶-C(O)- steht, worinR⁶ für3.1 (C₁-C₆)-Alkyl-, worin Alkyl gerade, verzweigt oder cyclisch ist,3.2 Phenyl-(CH₂)_r-, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und gegebenenfalls ein Wasserstoffatom des -(CH₂)-Restes durch den Rest -COOH ersetzt ist und r Null 1, 2 oder 3 bedeutet, oder3.3 Heteroaryl-(CH₂)_o-, worin Heteroaryl wie unter 3.1 bis 3.15 definiert und unsubstituiert oder wie unter 2.1 bis 2.14 beschrieben substituiert ist und o Null 1, 2, oder 3 bedeutet, oder4. für R⁶-N(R⁷)-C(O)- steht, worinR⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden und der Ring unsubstituiert oder ein Ring-C-atom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, oder

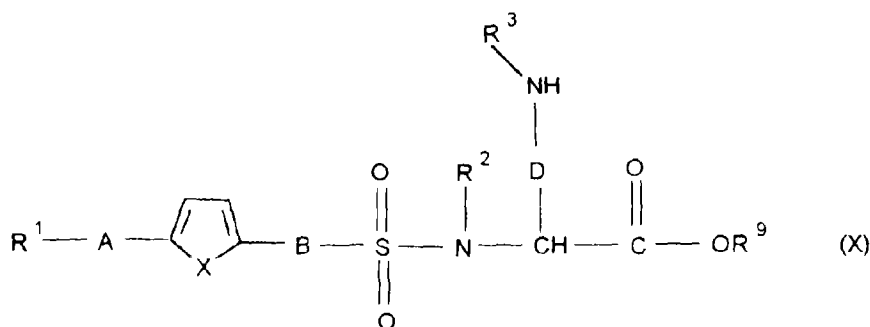
R³ und G zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring der Teilformel IIg bilden, worin r 1 ist,

A für eine kovalente Bindung steht,

B für -(CH₂)_p- steht und p Null bedeutet,D -(CH₂)_q- bedeutet und q für eine ganze Zahl 2, 3 oder 4 steht, und

X für -CH=CH- steht.

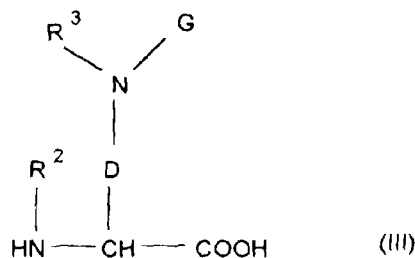
3. Verbindung der Formel X



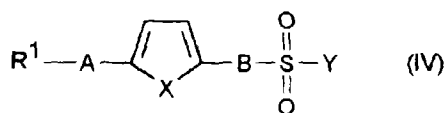
und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel X und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel X, wobei R^1 , A, X, B, R^2 , R^3 und D die in der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und R^9 Wasserstoffatom, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, Phenyl, Succinimidyl, Benzotriazolyl oder Benzyl bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Diaminocarbonsäure der Formel III



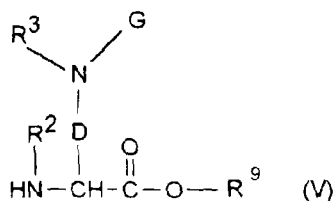
worin R^2 , R^3 , D und G wie in Formel I definiert sind, mit einem Sulfonsäurederivat der Formel IV



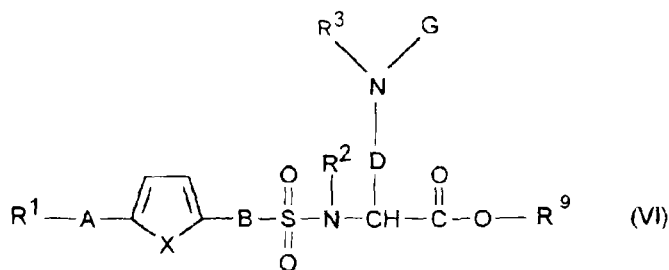
worin R^1 , A und B wie in Formel I definiert sind und Y ein Halogenatom, Imidazolyl oder $-\text{OR}^9$ bedeutet, worin R^9 Wasserstoffatom, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl, Phenyl, Succinimidyl, Benzotriazolyl oder Benzyl, gegebenenfalls substituiert darstellt,

in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

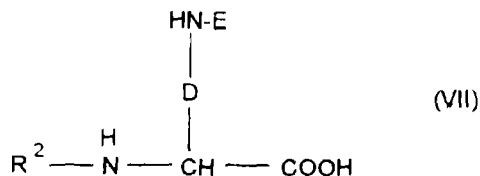
b) einen Diaminocarbonsäureester der Formel V



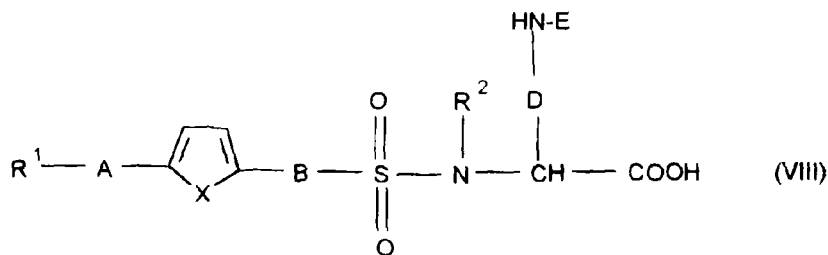
worin R^2 , R^3 , D , G und R^9 die obengenannte Bedeutung haben,
mit einem Sulfonsäurederivat der Formel IV unter den obengenannten Bedingungen zu einer Verbindung der Formel VI



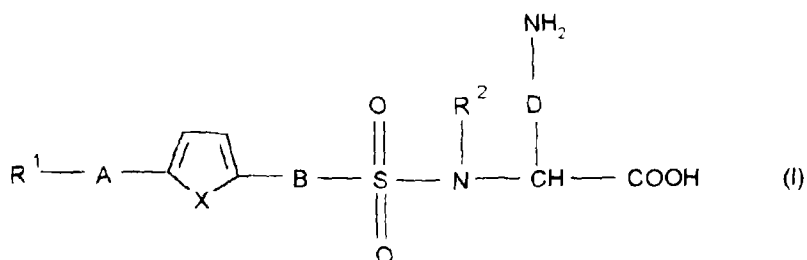
umsetzt, und die Verbindung der Formel VI unter Abspaltung des Restes R^9 , bevorzugt in Gegenwart einer Base oder Säure in eine Verbindung der Formel I umwandelt, oder
c) die geschützten Diaminocarbonsäuren der Formel VII,



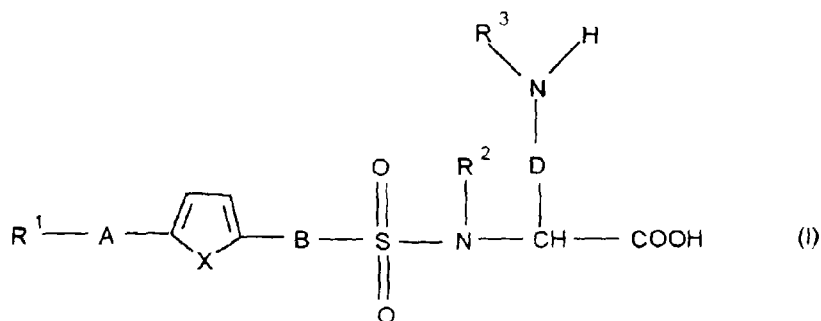
worin R^2 und D die oben genannte Bedeutungen haben und E für eine Schutzgruppe der Aminofunktion steht,
mit einem Sulfonsäurederivat der Formel IV zu einer Verbindung der Formel VIII



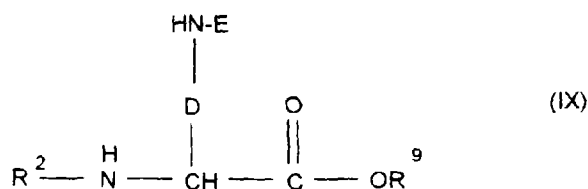
umsetzt, anschließend die Verbindung der Formel VIII unter Abspaltung der Schutzgruppe E mit Hilfe geeigneter Spaltreagenzien in eine Verbindung der Formel I überführt,



worin R^1 , R^2 , A, B, D und X die oben genannte Bedeutung haben und R^3 und G ein Wasserstoffatom bedeuten, und diese Verbindung der Formel I gegebenenfalls mit Hilfe von $\text{R}^3\text{-Y}$, worin R^3 und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I,



worin R^1 , R^2 , R^3 , A, B und X die oben genannte Bedeutungen haben und G ein Wasserstoffatom darstellt, umsetzt, oder d) für den Fall, daß als Ausgangsverbindungen geschützte Diaminosäureester der Formel IX,

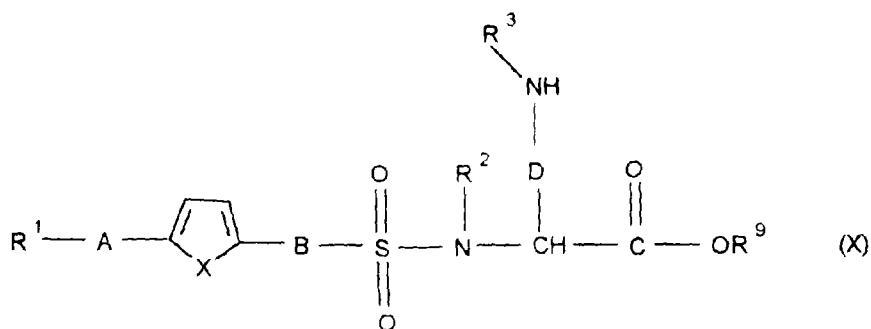


worin R^2 , R^9 , D und E die oben genannte Bedeutung haben, in gleicher Weise wie in der Verfahrensvariante c) beschrieben in die Ester der Formel X umwandelt,

354
345

5

10



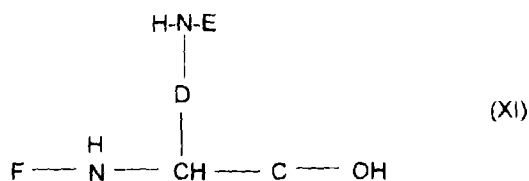
15

die gegebenenfalls nach Verfahrensvariante b) in die entsprechenden Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, oder

e) eine Diaminocarbonsäure der Formel XI,

20

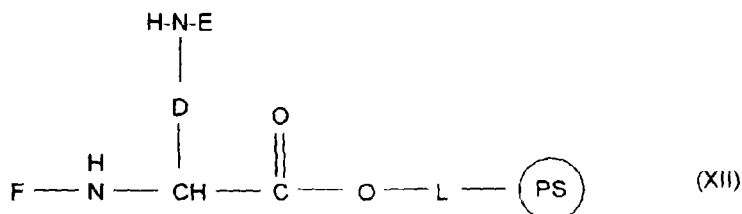
25



30

worin D wie in Formel I definiert ist und E und F untereinander verschiedene N-Aminoschutzgruppen darstellen, mit ihrer Carboxylgruppe über eine Zwischenkette L an ein polymeres Harz der allgemeinen Formel PS ankopelt, wobei eine Verbindung der Formel XII

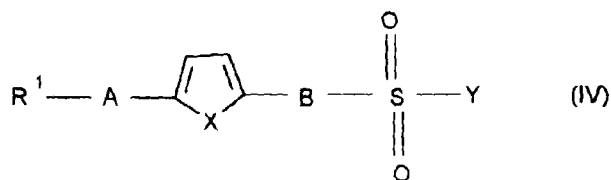
35



40

entsteht, die sich nach selektiver Abspaltung der Schutzgruppe F mit einem Sulfonsäurederivat der Formel IV

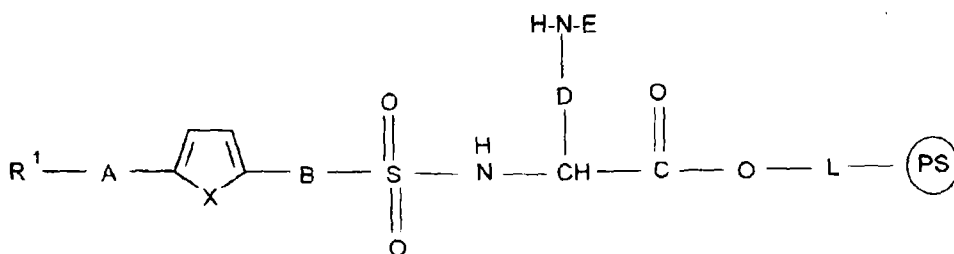
45



50

wobei R¹, A, B und Y die oben genannten Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base oder gegebenenfalls eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel XIII

55

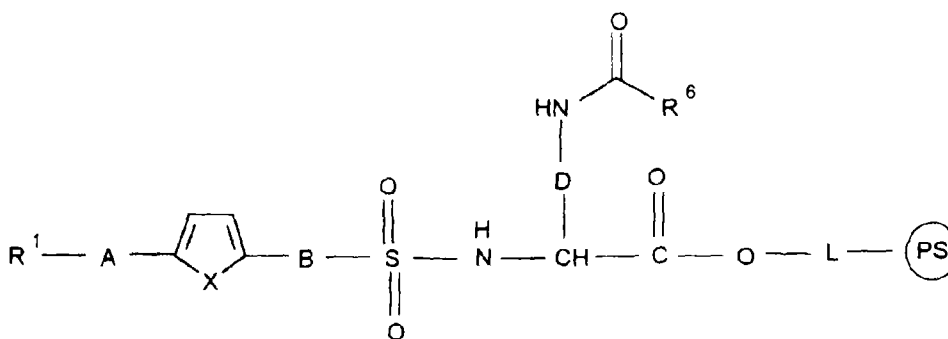


(XIII)

umsetzt, und die Verbindung der Formel XIII nach Abspaltung der Schutzgruppe E mit einem Carbonsäurederivat der Forme XIV

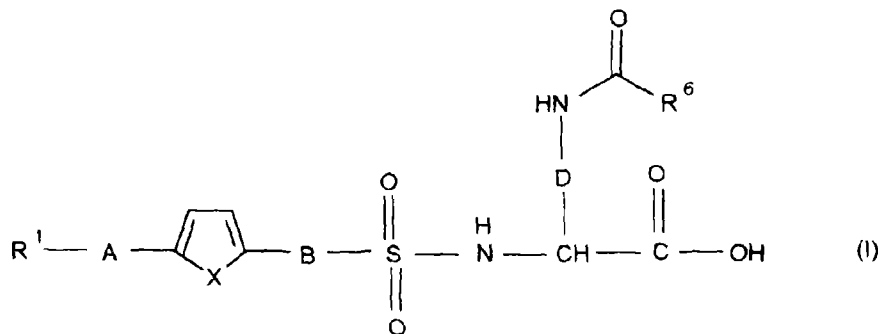


worin R^6 und Y die oben genannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Base oder eines wasserentziehenden Mittels zu einer Verbindung der Formel XV



(XV)

umsetzt, und diese nach Abspaltung vom Trägermaterial in eine Verbindung der Formel I,



worin R^1 , R^6 , A, B, D und X die oben genannte Bedeutung haben, überführt.

EP 0 877 019 A1

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
- 5 6. Verwendung von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-abbauenden Metalloproteinasen beteiligt ist.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, für die Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen, aber auch zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie und septischem Schock.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

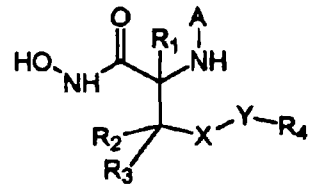
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



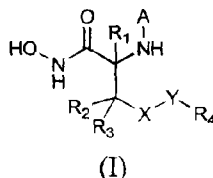
7A
348

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶ : C07C	A2	(11) International Publication Number: WO 99/06340 (43) International Publication Date: 11 February 1999 (11.02.99)
(21) International Application Number: PCT/IB98/01139 (22) International Filing Date: 27 July 1998 (27.07.98) (30) Priority Data: 60/054,348 31 July 1997 (31.07.97) US (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US). (72) Inventors: ALMSTEAD, Neil, Gregory; 6348 Trail Ridge Court, Loveland, OH 45140 (US). BOOKLAND, Roger, Gunnard; 960 Spruceglen Drive, Cincinnati, OH 45224 (US). TAIWO, Yetunde, Olabisi; 7398 Coachford Drive, West Chester, OH 45069 (US). BRADLEY, Rimma, Sandler; 60 Westwood Drive #2C, Fairfield, OH 45014 (US). BUSH, Rodney, Dean; 6212 Muirfield Court, Fairfield, OH 45014 (US). DE, Biswanath; 11269 Cornell Woods Drive, Cincinnati, OH 45241 (US). NATCHUS, Michael, George; 1096 Laurel Avenue, Glendale, OH 45246 (US). PIKUL, Stanislaw; 4640 Placepointe Drive, Mason, OH 45040 (US).		(74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
(54) Title: ACYCLIC METALLOPROTEASE INHIBITORS (57) Abstract The invention provides compounds of formula (I) as described in the claims, or an optical isomer, diastereomer or enantiomer thereof, or a pharmaceutically-acceptable salt, or biohydrolyzable amide, ester, or imide thereof are useful as inhibitors of metalloproteases. Also disclosed are pharmaceutical compositions and methods of treating diseases, disorders and conditions characterized by metalloprotease activity using these compounds or the pharmaceutical compositions containing them.  (I)		

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having a structure according to Formula (I)



wherein

A is SO₂Ar, COAr, CONHAr, PORAr, where Ar is monocyclic or bicyclic aromatic or a monocyclic or bicyclic heteroaromatic, substituted or unsubstituted ;

R₁ is alkyl or hydrogen;

R₂, R₃, and R₄ are each independently chosen from hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-alkyl, alkoxy-alkyl, heterocycle, heterocycle alkyl, and these substituents may be substituted or unsubstituted; rings can be formed by R₂ and R₃, R₁ and R₂ or R₃ and R₄;

X is a bond, a (C₁-C₆)alkyl, CO, or a heteroatom chosen from O, N, NZ, S, SO, or SO₂;

Y is a bond, a (C₁-C₆)alkyl, CO, CO₂, CONH, or a heteroatom chosen from O, N, NZ, S, SO, or SO₂; and

Z is hydrogen, COR₄, COOR₄, CONHR₄, R₄, CSR₄, CSNHR₄, and SO₂R₄.

This structure also includes an optical isomer, diastereomer or enantiomer for Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or biohydrolyzable amide, ester, or imide thereof, an optical isomer, diastereomer or enantiomer for Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or biohydrolyzable amide, ester, or imide thereof.

2. The compound of Claim 1, wherein A is SO₂Ar, and Ar is phenyl, substituted phenyl, or substituted biphenyl and the substitution is with hydroxy, alkoxy, phenoxy, nitro, halo, or phenyl.

3. The compound of Claim 4, wherein Ar is substituted at the ortho or para position relative to the attachment of Ar to the molecule.

4. The compound of Claim 1, wherein R₁ is H, and R₂ and R₃ can form a 3-9 substituted or unsubstituted membered ring containing from 0 to 4 heteroatoms, chosen from O, N, NZ, S, SO, or SO₂.

PCT

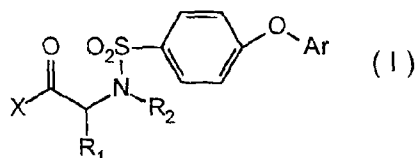
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau789
357

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: C07C 311/29, A61K 31/18, C07D 213/42, C07F 9/40, C07D 211/60, 401/12, 233/54, 231/12, 405/12, 309/06, 211/34, 207/26, 261/08, 213/32, 211/20, 213/68, 413/12, 223/06, 403/12, A61K 31/44, 31/445	A1	(11) International Publication Number: WO 98/50348
		(43) International Publication Date: 12 November 1998 (12.11.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/09389 (22) International Filing Date: 8 May 1998 (08.05.98) (30) Priority Data: 60/045,931 9 May 1997 (09.05.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10350 North Tor- rey Pines Road, La Jolla, CA 92037-1022 (US). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): BENDER, Steven, L. [US/US]; 915 Reese Street, Oceanside, CA 92054 (US). (74) Agents: GARRETT, Arthur, S.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L.L.P., 1300 I Street, N.W., Washington, DC 20005-3315 (US) et al.	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: METALLOPROTEINASE INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USES		
(57) Abstract The present invention relates to compounds of formula (I) wherein Ar is an aryl group or a heteroaryl group; X is -NH-OH or -OH; R₁ is H, -CH(R₃)(R₄), -C(O)R₃, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, wherein R₃ is H or any suitable substituent and R₄ is H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group; R₂ is CH₂-R₅, wherein R₅ is H or any suitable substituent, or wherein R₅ and R₄ are optionally substituted carbon atoms singly- or double-bonded to one another; and pharmaceutically acceptable prodrugs, salts, and solvates thereof. The invention further relates to methods of using these compounds, particularly as metalloproteinase inhibitors. (I)		

I claim:

1. A compound of formula I:



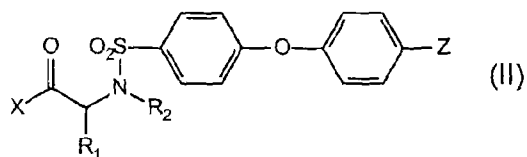
wherein:

- Ar is an aryl group or a heteroaryl group;
- X is -NH-OH or -OH;
- R₁ is H, -CH(R₃)(R₄), -C(O)R₃, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group,
 wherein R₃ is H or any suitable substituent and R₄ is H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group;
- R₂ is CH₂-R₅, wherein R₅ is H or any suitable substituent, or wherein R₅ and R₄ are optionally substituted carbon atoms singly- or double-bonded to one another;

or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R₃ is hydrogen, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, -OR₁₀, -SR₁₀, C≡C-R₁₀, -C(O)OR₁₀, C(O)NHR₁₀, wherein R₁₀ is hydrogen, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group; or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.

3. A compound according to claim 1, wherein said compound has the formula II:



wherein R₁, R₂, and X are as defined in claim 1 and Z is a halogen group, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an O-alkyl group, an S-alkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group; or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.

- 352
364
13. A pharmaceutical composition comprising:
 - (a) a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof; and
 - (b) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, vehicle, or excipient.
 14. A method of treating a mammalian disease condition mediated by metalloproteinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.
 15. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is tumor growth, invasion, or metastasis.
 16. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is osteoarthritis, rheumatoid arthritis, osteoporosis, periodontitis, or gingivitis.
 17. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is chronic dermal wounds, corneal ulceration, or degenerative skin disorders.
 18. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is multiple sclerosis or stroke.
 19. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is atherosclerosis or glomerular disease.
 20. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is characterized by unwanted angiogenesis.
 21. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is diabetic retinopathy, macular degeneration, angiofibromas, or hemangiomas.
 22. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is mediated by matrix metalloproteinase activity.
 23. A method according to claim 14, wherein the mammalian disease condition is mediated by TNF- α convertase activity.
 24. A method of inhibiting the activity of at least one metalloproteinase which comprises contacting said at least one metalloproteinase with an effective amount of a compound as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.

35

EP 0 757 984 A1

Formulation example 1

The following components were admixed in conventional method and punched out to obtain 100 tablets each containing 50 mg of active ingredient.

- . N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide 5g
- . Carboxymethyl Cellulose calcium (disintegrating agent) 0.2g
- . Magnesium stearate (lubricating agent) 0.1 g
- . Microcrystalline cellulose 4.7g

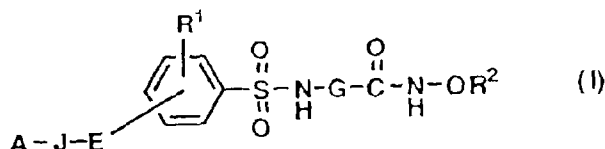
Formulation example 2

The following components were admixed in conventional method. The solution was sterilized in conventional manner, placed 2 ml portions into 5 ml ampoules and freeze-dried to obtain 100 ampoules each containing 20 mg of the active ingredient.

- . N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide 2.00g
- . mannitol 20 g
- . distilled water 500 ml

Claims

1. A hydroxamic acid derivative of formula (I):



wherein R¹ is hydrogen, or C1-4 alkyl;

R² is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) phenyl, or (4) C1-4 alkyl substituted by phenyl;

E is (1) -CONR³-, in which R³ is hydrogen, C1-4 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl;

(2) -NR³CO-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(3) -CO-O-,

(4) -O-CO-,

(5) -NR³-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(6) -CO-CH₂-,

(7) -CO-,

(8) -O-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(9) -NR³-CO-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(10) -O-CO-O-,

(11) -CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(12) -NR³-CS-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(13) -NR³-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(14) -O-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(15) -NR³-CS-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

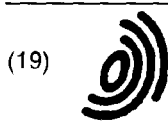
(16) -CS-O-,

(17) -O-CS-, or

(18) -O-CS-O-,

A is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) C3-7 cycloalkyl, or (4) Ar, in which Ar is carbocyclic aryl or heterocyclic aryl, and is unsubstituted or substituted by 1-3 of C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, halogen, nitro, cyano, guanidino, amidino, hydroxy, benzyloxy, -NR⁹R¹⁰, in which R⁹ and R¹⁰ each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; -COOR¹¹, in which R¹¹ is hydrogen or C1-4 alkyl; trifluoromethyl, phenyl or heterocyclic ring;

354
767



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 757 984 A1

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
12.02.1997 Bulletin 1997/07

(51) Int Cl.⁶: C07C 311/46, A61K 31/18,
C07D 333/38, C07D 209/20

(21) Application number: 96305805.2

(22) Date of filing: 07.08.1996

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(30) Priority: 08.08.1995 JP 222673/95

(71) Applicant: ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Chuo-ku Osaka 541 (JP)

(72) Inventors:
• Sakaki, Katsuhito, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
• Kanazawa, Hidekazu,
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)

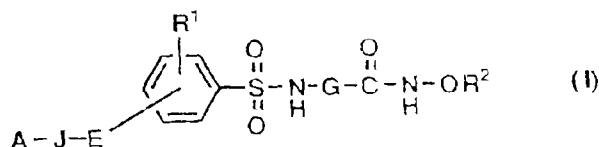
• Sugiura, Tsuneyuki,
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
• Miyazaki, Tohru, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
• Ohno, Hiroyuki, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)

(74) Representative: Bentham, Stephen
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5LX (GB)

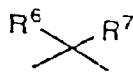
(54) Hydroxamic acid derivatives useful for inhibiting gelatinase

(57) The present invention relates to

(i) hydroxamic acid derivatives of the formula (I):



wherein R¹ is hydrogen, or C1-4 alkyl; R² is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, C1-4 alkyl substituted by phenyl; E is -CONR³-, in which R³ is hydrogen, C1-4 alkyl, etc., -NR³CO-, -CO-O-, -O-CO- etc.; A is hydrogen, C1-8 alkyl, C3-7 cycloalkyl, or Ar; J is bond, C2-4 alkylene etc.; G is -(CH₂)_m-, in which m is 2, 3 or 4, or



in which R⁶ and R⁷ is hydrogen, C1-8 alkyl etc.; and non-toxic salts thereof,

ii) processes for the preparation thereof, and

iii) pharmaceutical agents containing them.

The compounds of formula (I) are useful for prevention and/or treatment of diseases induced by overexpression or excess activity of gelatinases, for example, rheumatoid diseases, arthroseitis, unusual bone resorption, osteoporosis.

EP 0 757 984 A1

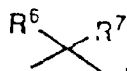
EP 0 757 984 A1

J is (1) a bond, (2) C2-4 alkylene, (3) C2-4 alkenylene, or (4)



in which R^4 and R^5 each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-4 alkyl, or (iii) C1-4 alkoxy, or R^4 and R^5 , taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group,

G is (1) $-(CH_2)_m-$, in which m is 2, 3 or 4, or (2)



in which R^6 and R^7 each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-8 alkyl, (iii) $-COOR^8$, in which R^8 is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl; (iv) Ar, in which Ar is as hereinbefore defined; (v) heterocyclic ring, (vi) C1-8 alkyl substituted by: $-COOR^9$, in which R^9 is as hereinbefore defined; C1-4 alkoxy; hydroxy; benzyloxy; $-NR^{12}R^{13}$, in which R^{12} and R^{13} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; $-NR^{14}COOR^{15}$, in which R^{14} is hydrogen or C1-4 alkyl and R^{15} is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl or C1-4 alkyl substituted by phenyl; Ar; or heterocyclic ring; with the proviso that one of the carbon atoms in C1-8 alkyl may be replaced by a sulfur atom; or R^6 and R^7 , taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group;

with the proviso that, when E is $-O-CO-NR^3-$, $-O-CO-O-$, $-O-CS-NR^3-$ or $-O-CS-O-$, and J is a bond, A is not hydrogen;

or a non-toxic salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein E is $-CONR^3-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CO-NR^3-$, $-O-CO-NR^3-$, $-NR^3CO-O-$, $-CS-NR^3-$, $-NR^3CS-$, $-NR^3CS-NR^3-$, $-O-CS-NR^3-$, or $-NR^3CS-O-$.
3. A compound according to claim 1, wherein E is $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-CO-$, $-O-CO-O-$, $-CS-O-$, $-O-CS-$, or $-O-CS-O-$.
4. A compound according to claim 1, which is selected from N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]-amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[3-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, and N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(2-thienylcarbonylamino)phenyl]sulfonyl]-D, L-alanyl]amide, and esters and non-toxic salts thereof.
5. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof, as active ingredient, and a pharmaceutically acceptable carrier.
6. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof for use in the prevention and/or treatment of a disease induced by overexpression or excess activation of a gelatinase.
7. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof for use in the prevention and/or treatment of a disease induced by overexpression or excess activation of a gelatinase which disease is a rheumatoid disease, arthrositis, abnormal bone resorption, osteoporosis, periodontitis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, cirrhosis, cornea injury, metastasis, invasion or growth of tumor cells, an autoimmune disease, a disease caused by vascular emigration or infiltration of leukocytes, or arterialization.
8. Use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof in the manufacture

356
365



EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **93810896.6**

Date of filing: **21.12.93**

Int. Cl.⁵: **C07D 213/42, C07C 311/29,**
C07D 317/62, C07D 317/58,
C07D 405/14, C07D 277/28,
C07D 215/12, C07D 277/06,
C07D 207/48, C07D 277/30,
A61K 31/44, A61K 31/18

Priority: **06.01.93 US 1136**

Date of publication of application:
13.07.94 Bulletin 94/28

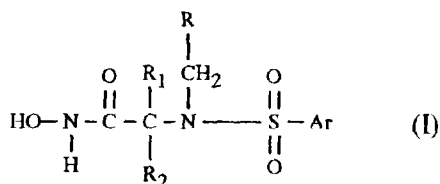
Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

Applicant: **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)

Inventor: **MacPherson, Lawrence J..**
RD 1, Box 25B,
Perryville Road
Hampton, NJ 08827(US)
 Inventor: **Parker, David Thomas**
291 East Northfield Road
Livingston, NJ 07039(US)

Arylsulfonamido-substituted hydroxamic acids.

Compounds of formula I



EP 0 606 046 A1

wherein R, R₁, R₂ and Ar are as defined in the description, have valuable pharmaceutical properties and are effective especially as matrix metalloproteinase inhibitors, for example for the treatment of arthritis. They are prepared in a manner known per se.

Active ingredient	75.00 g
Lactose	750.00 g
Avicel PH 102 (microcrystalline cellulose)	300.00 g
Polyplasdone XL (polyvinylpyrrolidone)	30.00 g
Purified water	q.s.
Magnesium stearate	9.00 g

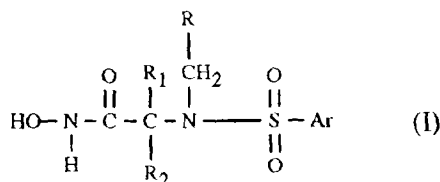
The active ingredient is passed through a No. 30 hand screen.

The active ingredient, lactose, Avicel PH 102 and Polyplasdone XL are blended for 15 minutes in a mixer. The blend is granulated with sufficient water (about 500 mL), dried in an oven at 35° C overnight, and passed through a No. 20 screen.

Magnesium stearate is passed through a No. 20 screen, added to the granulation mixture, and the mixture is blended for 5 minutes in a mixer. The blend is encapsulated in No. 0 hard gelatin capsules each containing an amount of the blend equivalent to 25 mg of the active ingredient.

Claims

1. A compound of the formula I



(a) wherein

Ar is carbocyclic or heterocyclic aryl;

R is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or poly-halo-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, (oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl, [(oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl]-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl)piperazino-lower alkyl, or (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl;

R₁ is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or poly-halo-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, (carbocyclic or heterocyclic aryl)-lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl)piperazino-lower alkyl, (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl;

R₂ is hydrogen or lower alkyl;

(b) or wherein R and R₁ together with the chain to which they are attached form a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, piperidine, oxazolidine, thiazolidine or pyrrolidine ring, each unsubstituted or substituted by lower alkyl; and Ar and R₂ have meaning as defined under (a);

(c) or wherein R₁ and R₂ together with the carbon atom to which they are attached form a ring system selected from C₃-C₇-cycloalkane which is unsubstituted or substituted by lower alkyl; oxa-cyclohexane, thia-cyclohexane, indane, tetralin, piperidine or piperidine substituted on nitrogen by acyl, lower alkyl, carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl, (carboxy, esterified or amidated carboxy)-lower alkyl or by lower alkylsulfonyl; and Ar and R have meaning as defined under (a); a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

558
357



US005552419A

United States Patent [19]

MacPherson et al.

[11] Patent Number: 5,552,419

[45] Date of Patent: * Sep. 3, 1996

[54] **ARYLSULFONAMIDO-SUBSTITUTED
HYDROXAMIC ACIDS**

[75] Inventors: **Lawrence J. MacPherson**, Hampton;
David T. Parker, Livingston, both of
N.J.

[73] Assignee: **Ciba-Geigy Corporation**, Tarrytown,
N.Y.

[*] Notice: The portion of the term of this patent
subsequent to Oct. 3, 2015, has been
disclaimed.

[21] Appl. No.: 333,676

[22] Filed: Nov. 3, 1994

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 265,296, Jun. 24, 1994,
which is a continuation-in-part of Ser. No. 1,136, Jan. 6,
1993, Pat. No. 5,455,258.

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 20, 1993 [NZ] New Zealand 250517

[51] Int. Cl.⁶ C07D 213/42; A61K 31/44

[52] U.S. Cl. 514/357; 544/58.1; 544/168;
544/130; 544/131; 544/133; 540/524; 540/531;
514/604; 546/175; 546/194; 546/247; 546/209;
546/265; 546/283.4; 546/282.1; 546/333;
546/337; 546/280.4; 546/284.4; 546/281.7;
546/275.1; 548/205; 548/335.1; 548/338.1;
549/13; 549/65; 549/426; 564/84; 564/90;
564/92; 564/94; 514/237.8; 514/311; 514/331;
514/332; 514/341; 514/365; 514/396; 514/406;
514/432; 514/445; 514/451; 514/602

[58] Field of Search 546/175, 247,
546/265, 276, 333, 337; 544/168; 548/205,
335.1, 338.1; 549/13, 426, 65; 564/84,
90, 92, 94; 514/237.8, 311, 331, 332, 341,
365, 396, 406, 432, 445, 451, 602, 604,
357

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,743,587 5/1988 Dickens et al. 514/575
4,885,027 12/1989 Pomidor 71/103
4,996,358 2/1991 Handa et al. 562/621
5,114,953 5/1992 Galaray et al. 514/323

5,137,914 8/1992 Ohtani et al. 514/507
5,240,958 8/1993 Campion et al. 514/445

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0236872 9/1987 European Pat. Off. 514/507
0606046 7/1994 European Pat. Off. .
9005719 5/1990 WIPO .
9209565 6/1992 WIPO 514/507
9209566 6/1992 WIPO 514/507
9213831 8/1992 WIPO 514/507
9410990 5/1994 WIPO 514/507

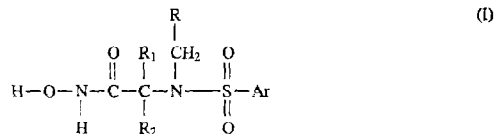
OTHER PUBLICATIONS

Tibtech, Jun. 1992, vol. 10, pp. 200-207.
Trends Biotechnol., vol. 10, No. 6, 1992, pp. 200-207.
Nature, vol. 370, Jul. 1994, pp. 218-220.
Nature, vol. 370, Aug. 1994, pp. 558-561.
Nature, vol. 370, Aug. 1994, pp. 555-557.
BioEssays, vol. 14, No. 7-Jul. 1992, pp. 455-463.
Annual Reports in Medicinal Chemistry, 25, pp. 177-184,
1989.
J. Med. Chem., 1989, 32, pp. 145-151.
Synthesis, 1985, pp. 929-931.
Chemical Abstr. 93:81521r, 1980.
Chemical Abstr. 59:3824a (1963).
Microchemical Journal, 40 pp. 226-232 (1989).
Chemical Abstr. 70:88228j, 1959.
Chemical Abstr. 59:3824b, Aug. 5, 1963.

Primary Examiner—C. Warren Ivy
Assistant Examiner—Zinna N. Davis
Attorney, Agent, or Firm—Norbert Gruenfeld

[57] ABSTRACT

The invention relates to the compounds of formula I



pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof; methods for preparation thereof; pharmaceutical compositions comprising said compounds; and a method of inhibiting matrix-degrading metalloproteinase and of treating matrix-degrading metalloproteinase dependent conditions in mammals using such compounds.

17 Claims, No Drawings

The starting material, R-(2-tetrahydrofuranyl)-glycine, is prepared according to J. Am. Chem. Soc. 110, 1547 (1988).

(c) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(3-picolyl)amino]-2-(2-tetrahydrofuranyl)-acetamide, m.p. 91°-93° C.; $[\alpha]_D^{25} +0.62$ (c 7.0, CH₃OH);

(d) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-2-(2-tetrahydrofuranyl)-acetamide, m.p. 143°-144° C.; $[\alpha]_D^{25} +1.03$ (c 6.4, CH₃OH);

(e) N-hydroxy-2(S)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(3-picolyl)amino]-2-(2-tetrahydrofuranyl)-acetamide, m.p. 162°-163° C.; $[\alpha]_D^{25} -4.22$ (c 6.5, CH₃OH);

(f) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(4-picolyl)amino]-2-cyclopentylacetamide hydrochloride, m.p. >140° dec.; $[\alpha]_D^{25} +27.9$ (c 9.4, CH₃OH);

(g) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-2-(trans-4-hydroxy-2-tetrahydrofuranyl)acetamide, m.p. 53°-56° C., as a mixture of diastereoisomers; the starting material, trans-(4-hydroxy-2-tetrahydrofuranyl)glycine is prepared according to J. Am. Chem. Soc. 110, 4533 (1988);

(h) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-2-(4-oxacyclooctyl)acetamide, m.p. 152°-157° C., as a mixture of diastereoisomers;

(i) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(4-picolyl)amino]-2-(4-oxacycloheptyl)acetamide hydrochloride, m.p. 130°-145° C., as a mixture of diastereoisomers;

(j) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(4-picolyl)amino]-2-cyclooctylacetamide hydrochloride, m.p. 124°-140° C.;

(k) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(4-picolyl)amino]-2-(2-oxohexahydroazepin-5-yl)acetamide hydrochloride, diastereoisomer A, m.p. 160°-172° C. dec.

(l) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(4-picolyl)amino]-2-(2-oxohexahydroazepin-5-yl)acetamide hydrochloride, diastereoisomer B, m.p. 155°-170° C.;

(m) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-2-(2-oxohexahydroazepin-5-yl)acetamide, diastereoisomer A, m.p. 115°-130° C.;

(n) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-2-(2-oxohexahydroazepin-5-yl)acetamide, diastereoisomer B, m.p. 120°-140° C.;

(o) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(n-propyl)amino]-3,4-dimethoxybutanamide, m.p. 53°-55° C.;

(p) N-hydroxy-2(R)-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(n-propyl)amino]-3-methoxy-3-(N-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)propionamide, m.p. 102°-103° C.;

(q) N-hydroxy-4-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(benzyl)amino]-N-(methoxycarbonylmethyl)-piperidine-4-carboxamide hydrochloride, m.p. 183.5°-185° C.;

(r) N-benzyloxy-4-[(4-methoxybenzenesulfonyl)(n-benzyl)amino]-N-(methoxycarbonylmethyl)-piperidine-4-carboxamide, m.p. 52.5°-55° C.

(s) N-hydroxy-2-[[4-methoxybenzenesulfonyl](benzyl)amino]-2-[(2-thienylthio)methyl]acetamide by starting the synthesis with β -(2-thienylthio)alanine (prepared according to the procedure of J. Am. Chem. Soc. 110, 2237, (1988)).

(t) N-hydroxy-2-[[4-methoxybenzenesulfonyl](benzyl)amino]-2-[(2-furanylthio)methyl]acetamide by starting the synthesis with β -(2-furanylthio)alanine (prepared according to the procedure of J. Am. Chem. Soc. 110, 2237 (1988)).

(u) N-hydroxy-2-[[4-methoxybenzenesulfonyl](benzyl)amino]-2-[(phenylthio)methyl]acetamide by starting the synthesis with β -(phenylthio)alanine (prepared according to the procedure of J. Am. Chem. Soc. 110, 2237 (1988)).

EXAMPLE 37

Preparation of 3000 capsules each containing 25 mg of the active ingredient, for example, N-hydroxy-2(R)-[[4-methoxybenzenesulfonyl](3-picolyl)amino]-3-methylbutanamide hydrochloride:

Active ingredient	75.00 g
Lactose	750.00 g
Avicel PH 102 (microcrystalline cellulose)	300.00 g
Polyplasdone XL (polyvinylpyrrolidone)	30.00 g
Purified water	q.s.
Magnesium stearate	9.00 g

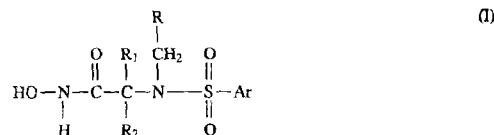
The active ingredient is passed through a No. 30 hand screen.

The active ingredient, lactose, Avicel PH 102 and Polyplasdone XL are blended for 15 minutes in a mixer. The blend is granulated with sufficient water (about 500 mL), dried in an oven at 35° C. overnight, and passed through a No. 20 screen.

Magnesium stearate is passed through a No. 20 screen, added to the granulation mixture, and the mixture is blended for 5 minutes in a mixer. The blend is encapsulated in No. 0 hard gelatin capsules each containing an amount of the blend equivalent to 25 mg of the active ingredient.

What is claimed is:

1. A compound of formula I



wherein

Ar is carbocyclic or heterocyclic aryl;

R is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or polyhalo-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, (oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl, (oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl)piperazino-lower alkyl, or (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl;

R₁ is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or polyhalo-lower alkyl, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, (carbocyclic or heterocyclic aryl)-lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkyl)piperazino-lower alkyl, (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, N-acyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, piperidyl, (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, N-acyl or N-lower

369

5,552,419

59

alkylpiperidyl)-(hydroxy or lower alkoxy) lower alkyl, pyrrolidinyl, hexahydroazepinyl, N-lower alkyl or N-acyl(hexahydroazepinyl, piperidyl or pyrrolidinyl), C₅-C₁₀-oxacycloalkyl, C₅-C₁₀-thiacycloalkyl, (hydroxy- or oxo-) C₅-C₁₀-cycloalkyl, (hydroxy- or oxo-) C₅-C₁₀-thiacycloalkyl, (hydroxy- or oxo-) C₅-C₁₀-oxacycloalkyl, (amino, mono- or dialkylamino or acylamino)-C₅-C₁₀-cycloalkyl, 2-oxo(pyrrolidinyl, piperidyl or hexahydroazepinyl); (carbocyclic or heterocyclic aryl)-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl;

R₂ is hydrogen or lower alkyl;

or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 of formula I

wherein

Ar is phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted by C₁-C₇-alkoxy, hydroxy, phenyl-lower alkoxy, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkoxy, lower alkoxy-lower alkoxy, halogen, lower alkyl, cyano, nitro, trifluoromethyl, lower alkyl-(sulfinyl or sulfonyl), amino, mono- or di-lower alkylamino or, on adjacent carbon atoms, by C₁-C₂-alkylenedioxy or oxy-C₂-C₃-alkylene; or Ar is thienyl, isoxazolyl or thiazolyl each of which is unsubstituted or mono- or di-substituted by lower alkyl;

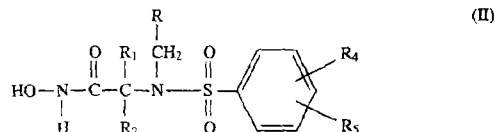
R is hydrogen; lower alkyl, phenyl-lower alkyl; phenyl which is unsubstituted or mono-, di- or tri-substituted by lower alkoxy, hydroxy, halogen, lower alkyl, trifluoromethyl, or, on adjacent carbon atoms, by C₁-C₂-alkylenedioxy or oxy-C₂-C₃-alkylene; a heterocyclic aryl radical selected from pyridyl, thiazolyl and quinolinyl, each unsubstituted or mono- or disubstituted by lower alkyl; biphenyl; biphenyl-lower alkyl; (pyridyl or thienyl)-lower alkyl; trifluoromethyl; C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl; (oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl, [(oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl]-lower alkyl; hydroxy-lower alkyl; (N-lower alkyl-piperazino or N-phenyl-lower alkylpiperazino)-lower alkyl or (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl;

R₁ is hydrogen; lower alkyl; phenyl-lower alkyl wherein phenyl is unsubstituted or substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl or, on adjacent carbon atoms, by C₁-C₂-alkylenedioxy; biphenyl-lower alkyl; heterocyclic aryl-lower alkyl wherein heterocyclic aryl is selected from thiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, imidazolyl and tetrazolyl each unsubstituted or substituted by lower alkyl; C₃-C₁₀-cycloalkyl; C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl; hydroxy-lower alkyl, (phenyl or pyridyl)-lower alkoxy-lower alkyl; lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl; (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl; (N-lower alkyl-piperazino or N-phenyl-lower alkylpiperazino)-lower alkyl; (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl; lower alkanoylamino-lower alkyl; R₃-CONH-lower alkyl wherein R₃ represents (di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino or N-alkylpiperidyl)-lower alkyl; piperidyl; pyrrolidinyl; hexahydroazepinyl; N-lower alkyl- or N-acyl-(hexahydroazepinyl, piperidyl or pyrrolidinyl); C₅-C₁₀-oxacycloalkyl; C₅-C₁₀-thiacycloalkyl; (hydroxy- or oxo-) C₅-C₁₀-cycloalkyl; (hydroxy- or oxo-) C₅-C₁₀-thiacycloalkyl; (hydroxy- or oxo-) oxacycloalkyl; (amino,

60

mono- or dialkylamino or lower alkanoylamino)-C₅-C₁₀-cycloalkyl; phenyl-thio-lower alkyl wherein phenyl is unsubstituted or substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, or, on adjacent carbon atoms, by C₁-C₂-alkylenedioxy or oxy-C₂-C₃-alkylene; heterocyclic aryl-thio-lower alkyl wherein heterocyclic aryl is selected from thiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, imidazolyl, thienyl and furanyl, each unsubstituted or substituted by lower alkyl; R₂ is hydrogen or lower alkyl.

3. A compound according to claim 1 of formula II



wherein

R is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or polyhalo-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, (oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl, [(oxa or thia)-C₃-C₆-cycloalkyl]-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, acylamino-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkylpiperazino)-lower alkyl, or (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl;

R₁ is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, biaryl, biaryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, mono- or polyhalo-lower alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino)-lower alkyl, (N-lower alkyl-piperazino or N-carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkylpiperazino)-lower alkyl, (morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl, piperidyl, N-lower alkylpiperidyl, or acylamino-lower alkyl represented by R₃-CONH-lower alkyl, pyrrolidinyl, hexahydroazepinyl or N-lower alkyl (pyrrolidinyl or hexahydroazepinyl), C₅-C₇-oxacycloalkyl, C₅-C₇-thiacycloalkyl, hydroxy or oxo-cyclohexyl, (amino, mono- or di-lower alkylamino) cyclohexyl or 2-oxohexahydroazepinyl; phenyl-thio-lower alkyl wherein phenyl is unsubstituted or substituted by lower alkyl; heterocyclic aryl-thio-lower alkyl wherein heterocyclic aryl is selected from thienyl and furanyl, each unsubstituted or substituted by lower alkyl;

R₂ is hydrogen;

R₃ in R₃-CONH-lower alkyl is lower alkyl, carbocyclic or heterocyclic aryl, di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, N-alkylpiperidyl, or (di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, pyridyl or N-lower alkylpiperidyl)-lower alkyl;

R₄ is hydrogen, lower alkoxy, hydroxy, carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkoxy, lower alkylthio or carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkylthio, lower

61

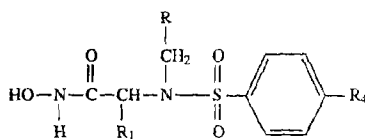
alkyloxy-lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkyl, nitro or cyano;

R₅ is hydrogen, lower alkyl or halogen;

or R₄ and R₅ together on adjacent carbon atoms represent methylenedioxy, ethylenedioxy, oxyethylene or oxypropylene;

or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to claim 1 of formula III



wherein R represents lower alkyl, trifluoromethyl, C₅-C₇-cycloalkyl, (oxa or thia)-C₄-C₅-cycloalkyl, biaryl, carbocyclic monocyclic aryl or heterocyclic monocyclic aryl; R₁ represents hydrogen, lower alkyl, C₅-C₈-cycloalkyl, monocyclic carbocyclic aryl, carbocyclic aryl-lower alkyl, heterocyclic aryl-lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, lower alkyl-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, di-lower alkylamino-lower alkyl, (N-lower alkyl)piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino or pyrrolidino)-lower alkyl, C₅-C₇-oxacycloalkyl, (hydroxy, oxo or di-lower alkylamino) cyclohexyl, R₃-CONH-lower alkyl, phenyl-thio-lower alkyl wherein phenyl is unsubstituted or substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl, heterocyclic aryl-thio-lower alkyl wherein heterocyclic aryl is selected from thiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, imidazolyl, thienyl and furanyl, each unsubstituted or substituted by lower alkyl; R₃ represents lower alkyl, carbocyclic aryl, heterocyclic aryl, di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, N-alkylpiperidyl, or (di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino or N-alkylpiperidyl)-lower alkyl; R₄ represents lower alkoxy or carbocyclic or heterocyclic aryl-lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to claim 4 of formula III wherein R represents monocyclic carbocyclic aryl or monocyclic heterocyclic aryl; R₁ and R₄ have meaning as defined in said claim; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound according to claim 4 of formula III wherein R represents heterocyclic monocyclic aryl selected from tetrazolyl, triazolyl, thiazolyl, imidazolyl and pyridyl, each unsubstituted or substituted by lower alkyl; or R represents phenyl or phenyl substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl; R₁ represents lower alkyl, cyclohexyl, 2- or 3-tetrahydrofuranyl, or R₃-CONH-lower alkyl wherein R₃ represents (di-lower alkylamino, N-lower alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino or N-alkylpiperidyl)-lower alkyl; and R₄ represents lower alkoxy or phenyl-lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to claim 4 of formula III wherein R represents 2-, 3- or 4-pyridyl or phenyl; R₁

62

represents C₁-C₄-alkyl, cyclohexyl, 2- or 3-tetrahydrofuranyl, (phenyl-, thienyl- or furanyl-)thiomethyl, or R₃-CONH-C₁-C₄-alkyl wherein R₃ represents di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-lower alkyl; and R₄ represents lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound according to claim 4 of formula III wherein R represents 3-pyridyl or 4-pyridyl; R₁ represents isopropyl, cyclohexyl or 2-tetrahydrofuranyl; and R₄ represents lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound according to claim 4 wherein the asymmetric carbon to which R₁ is attached is assigned the (R)-configuration.

10. A compound according to claim 4 which is N-hydroxy-2(R)-[[4-methoxybenzenesulfonyl](3-picoly)amino]-3-methylbutanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound according to claim 4 which is N-hydroxy-2(R)-[[4-methoxybenzenesulfonyl](4-picoly)amino]-2-cyclohexylacetamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound according to claim 4 which is N-hydroxy-2(R)-[[4-methoxybenzenesulfonyl](4-picoly)amino]-2-(2-tetrahydrofuranyl) acetamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A matrix-degrading metalloproteinase inhibiting pharmaceutical composition comprising an effective matrix-degrading metalloproteinase inhibiting amount of a compound of claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

14. A method of inhibiting stromelysin or collagenase activity in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof an effective stromelysin or collagenase inhibiting amount of a compound of claim 1.

15. A method of treating matrix-degrading metalloproteinase dependent conditions in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof an effective matrix-degrading metalloproteinase inhibiting amount of a compound of claim 1.

16. A compound according to claim 4 of Formula III wherein R represents pyridyl, pyridyl substituted by lower alkyl, phenyl, or phenyl substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl; R₁ represents (phenyl-, thienyl- or furanyl-) thio-C₁-C₄-alkyl; and R₄ represents lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to claim 4 of Formula III wherein R represents phenyl or phenyl substituted by lower alkyl, lower alkoxy, halogen or trifluoromethyl; R₁ represents (phenyl-)thiomethyl, (2-thienyl-)thiomethyl or (2-furanyl-)thiomethyl; and R₄ represents lower alkoxy; or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

* * * * *