



Industria y Comercio

03-69682

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **03-69682**

54. TÍTULO Inhibidores de piridina de metaloproteinasas de la matriz

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4427

71. SOLICITANTE Warner-Lambert Company LLC
2001 Tabor-Road, Morris Plains, NJ
DOMICILIO 07950, Estados Unidos

74. APODERADO Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., Agosto 14, 2003

202099

QF

SS

PETITORIO

113 + 1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 069682 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03069682 00000000 Folios: 176
Fecha (RM): 2003-08-14 08:51:18
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

Dirección: 2001 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: New Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. Nicole Chantel Barvian, 2. Patrick Michael O'Brien, 3. Daniel Fred Ortwine, 4. William Chester Patt, 5. Kevon Ray Shuler, 6. Michael William Wilson, 7. David Thomas Connor.

Dirección: 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: 1,2,3,4,5 y 6 ESTADOUNIDENSE; 7. BRITANICA.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/00345

Fecha Febrero 4, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/064568

Fecha Agosto 22, 2002

6 Título (54)

INHIBIDORES DE PIRIDINA DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/447, 31/44

8

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 14, 2001

(31) Número de Solicitud

60/268.781

9

Comprobante de pago No. 55272, 55273

Fecha 08-08-03

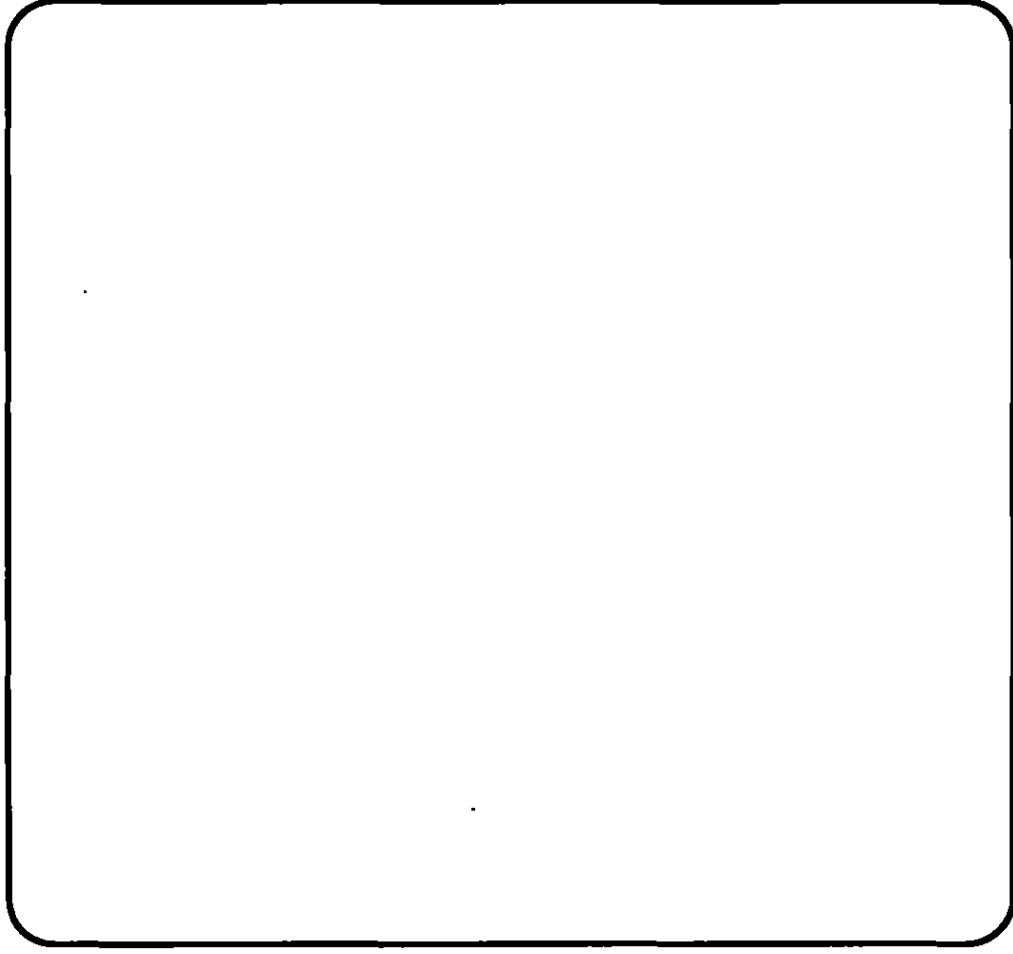
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

**Tabla de
Contenido**

43. 3
+

1	Comprobante de Pago
2	Poder
3	Cesion de Inventor
4	Solicitud Internacional
5	Traduccion Solicitud Internacional
6	Examen Preliminar
7	Modificaciones y Traduccion
8	Busqueda Internacional
9	
10	
11	
12	

**Guías
clasificadoras
a Color
M y M**

3/4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03069682 00000000 Folios: 176
Fecha (MM): 2003-08-14 08:51:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,272
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

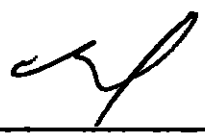
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	208,000.00
	TOTAL :	\$ 208,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03069602 00000000 Folios: 176
Fecha (AMB): 2003-08-14 08:51:18
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 55,273
FECHA : AGOSTO 8 DE 2003

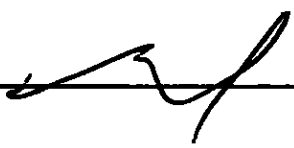
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15117336	08/08/2003	3,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	208,000.00
	TOTAL :	\$ 208,000.00

SOM: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993
Marlén Neira

NOTARIO ONCE DE ESTE
SE HA CONSTATADO QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 JUL 2003

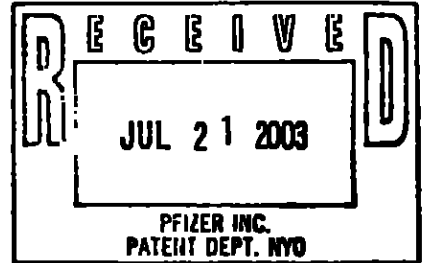
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
DE LA AVARRO DE NOTARÍA
C. MARIA OLIVERA, 140

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

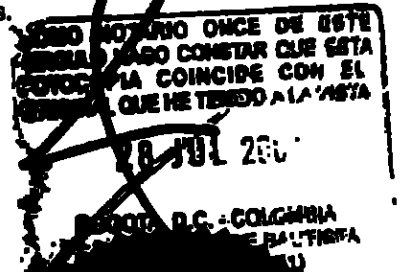
Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

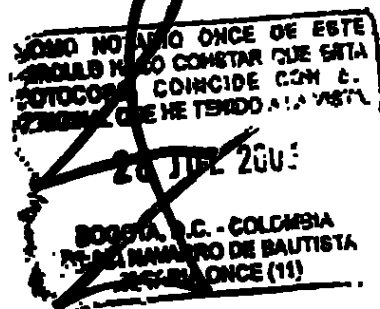
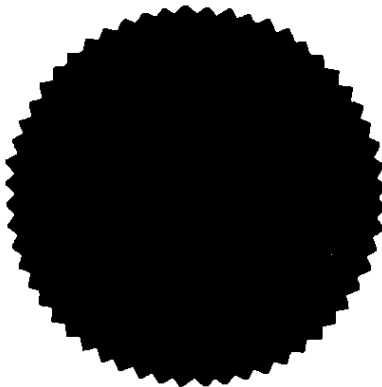
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Reims In France

This *14th* Day Of *July*

2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



19

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

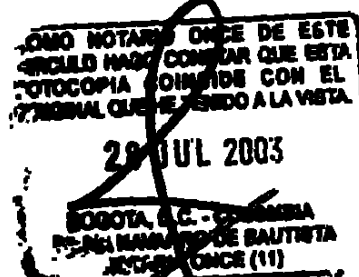
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/num No **G210433**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION A WARNER- LAMBERT COMPANY LLC

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., una compañía de responsabilidad limitada establecida y en operación según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente nosotros vendemos y cedemos a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en INHIBIDORES METALOPROTEINASA MATRIZ PIRIDINA (Pyridine Matrix Metalloproteinase inhibitors) en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas:

Lugar, fecha y Nombre

Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- Nicole Chantel Barvian
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- David Thomas Connor
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- Patrick Michael O'Brien
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- Daniel Fred Ortwine
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- William Chester Patt
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- Kevon Ray Shuler
Ann Arbor, MI - 5 - 15 - 03- Michael William Wilson

Sello notarial: Certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham

en Surrey, 23 de mayo de 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-
Horne Engall & Freeman. Sello Notario Público en alto relieve.

En el reverso

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
 2. Este documento Público ha sido firmado por K. Greenwood
 3. ejerce funciones Notario Público 4. Lleva el sello de tal Notario Público
 5. CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 27 de mayo de 2002
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad. 8. No.G174268
 9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
 10. Firma de J. Garbrah - Por Secretario de Estado
- Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

11

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PYRIDINE MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ann Arbor MI 5/16/03 Nicole Chantel Barvian
Place, date and signature - Nicole Chantel Barvian

Ann Arbor MI 5/15/03 David Thomas Connor
Place, date and signature - David Thomas Connor

Ann Arbor, MI 5/15/03 Patrick Michael O'Brien
Place, date and signature - Patrick Michael O'Brien

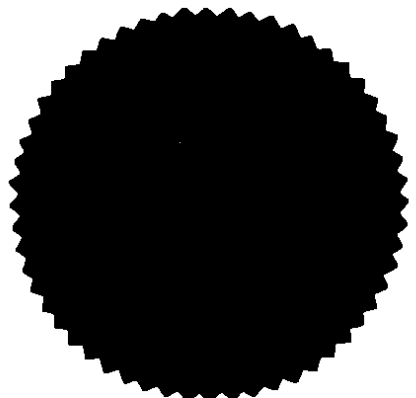
Ann Arbor, MI 5/15/03 Daniel Fred Ortwin
Place, date and signature - Daniel Fred Ortwin

Ann Arbor, MI 5/15/03 William Chester Patt
Place, date and signature - William Chester Patt

Ann Arbor, MI 5/15/03 Kevon Ray Shuler
Place, date and signature - Kevon Ray Shuler

Ann Arbor, MI 5/15/03 Michael William Wilson
Place, date and signature - Michael William Wilson

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egghart In Surrey
This 23rd Day of May 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



12

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 27 May 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G174268**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**





For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064568 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/80,
213/81, 213/82, 521/00, 405/14, 409/14, 401/14, A61K
31/4427, 31/44, A61P 9/00, 19/00

(21) International Application Number: PCT/IB02/00345

(22) International Filing Date: 4 February 2002 (04.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/268,781 14 February 2001 (14.02.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARVIAN, Nicole,
Chantel [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor,
MI 48105 (US). CONNOR, David, Thomas [GB/US];
Pfizer Global Research & Development, Ann Arbor Labo-
ratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).
O'BRIEN, Patrick, Michael [US/US]; Pfizer Global Re-
search & Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Ply-
mouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). ORTWINE,
Daniel, Fred [US/US]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann
Arbor, MI 48105 (US). PATT, William, Chester [US/US];
Pfizer Global Research & Development, Ann Arbor Labo-
ratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).
SHULER, Kevin, Ray [US/US]; Pfizer Global Research

& Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). WILSON, Michael,
William [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor,
MI 48105 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

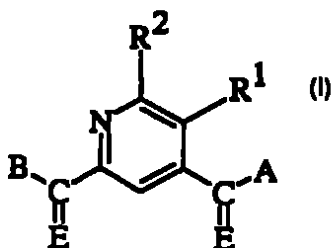
(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDINE MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Selective MMP-13 inhibitors are pyridine derivatives of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or CF₃; E is independently O or S; A and B independently are OR⁴ or NR⁴R⁵; R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl, or R⁴ and R⁵ when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted; n is 0 to 6.

13
14

-1-

PYRIDINE MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS**FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to pyridine derivatives that inhibit matrix metalloproteinase enzymes and thus are useful for treating diseases resulting from tissue breakdown such as heart disease, multiple sclerosis, osteo- and rheumatoid arthritis, atherosclerosis, and osteoporosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Matrix metalloproteinases (sometimes referred to as MMPs) are naturally occurring enzymes found in most mammals. Over-expression and activation of MMPs or an imbalance between MMPs and inhibitors of MMPs have been suggested as factors in the pathogenesis of diseases characterized by the breakdown of extracellular matrix or connective tissues.

Stromelysin-1 and gelatinase A are members of the matrix metalloproteinases (MMP) family. Other members include fibroblast collagenase (MMP-1), neutrophil collagenase (MMP-8), gelatinase B (92 kDa gelatinase) (MMP-9), stromelysin-2 (MMP-10), stromelysin-3 (MMP-11), matrilysin (MMP-7), collagenase 3 (MMP-13), TNF-alpha converting enzyme (TACE), and other newly discovered membrane-associated matrix metalloproteinases (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., and Seiki M., *Nature*, 1994;370:61-65). These enzymes have been implicated with a number of diseases which result from breakdown of connective tissue, including such diseases as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, periodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, corneal epidermal and gastric ulceration, atherosclerosis, neointimal proliferation which leads to restenosis and ischemic heart failure, and tumor metastasis. A method for preventing and treating these and other diseases is now recognized to be by inhibiting matrix metalloproteinase enzymes, thereby curtailing and/or eliminating the breakdown of connective tissues that results in the disease states.

16/5

-2-

There is a catalytic zinc domain in matrix metalloproteinases that is typically the focal point for inhibitor design. The modification of substrates by introducing zinc-chelating groups has generated potent inhibitors such as peptide hydroxamates and thiol-containing peptides. Peptide hydroxamates and the natural
5 endogenous inhibitors of MMPs (TIMPs) have been used successfully to treat animal models of cancer and inflammation. MMP inhibitors have also been used to prevent and treat congestive heart failure and other cardiovascular diseases, United States Patent No. 5,948,780.

10 A major limitation on the use of currently known MMP inhibitors is their lack of specificity for any particular enzyme. Recent data has established that specific MMP enzymes are associated with some diseases, but have no apparent effect on other diseases. The MMPs are generally categorized based on their substrate specificity; indeed, the collagenase subfamily of MMP-1, MMP-8, and MMP-13 selectively cleave native interstitial collagens, and thus are associated
15 only with diseases linked to such interstitial collagen tissue. This is evidenced by the recent discovery that MMP-13 alone is overexpressed in breast carcinoma, while MMP-1 alone is overexpressed in papillary carcinoma (see Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000;122:9648-9654).

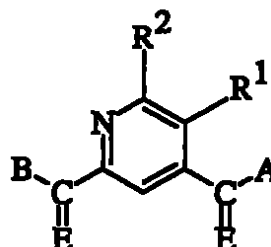
There appears to be few selective inhibitors of MMP-13 reported. A
20 compound named WAY-170523 has been reported by Chen et al., supra., 2000, and a few other compounds are reported in PCT International Application Publication Number WO 01/63244 A1, as allegedly selective inhibitors of MMP-13. Further, United States Patent Number 6,008,243 discloses inhibitors of MMP-13. However, no selective or nonselective inhibitor of MMP-13 has been
25 approved and marketed for the treatment of any disease in any mammal. Accordingly, the need continues to find new low molecular weight compounds that are potent and selective MMP inhibitors, and that have an acceptable therapeutic index of toxicity/potency to make them amenable for use clinically in the prevention and treatment of the associated disease states. An object of this
30 invention is to provide a group of selective MMP-13 inhibitor compounds characterized as being isophthalic acid derivatives.

-3-

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides a method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes, and especially MMP-13, using a pyridine compound. The invention is more particularly directed to a method for inhibiting MMP enzymes comprising administering to a host an MMP inhibiting amount of a compound defined by

Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl,

C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

E is independently O or S;

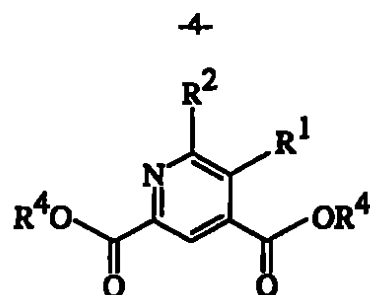
A and B independently are OR^4 or NR^4R^5 ;

R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl,

$(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, or R^4 and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring, containing carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

n is an integer from 0 to 6.

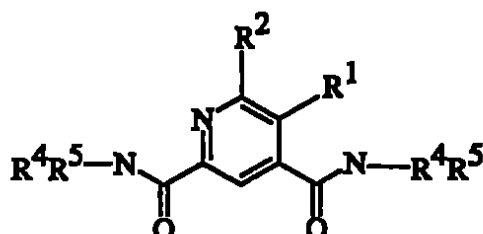
A preferred method of inhibiting MMP enzymes in a host comprises administering a compound of Formula II

18
17

II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are as defined above, and each R^4 independently is as defined above.

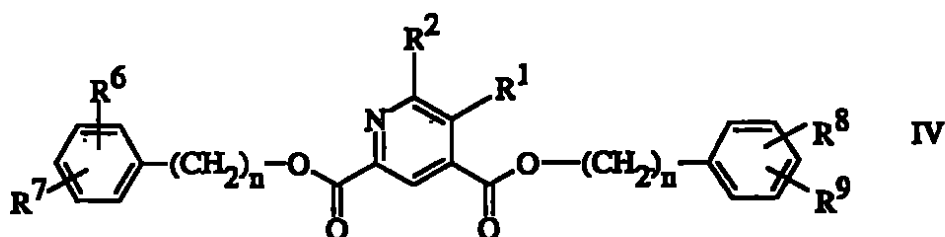
Another preferred method for inhibiting MMP enzymes comprises administering a compound of Formula III



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are as defined above, and each R^4 and R^5 independently are as defined above.

An especially preferred method comprises administering MMP inhibitors having Formula IV

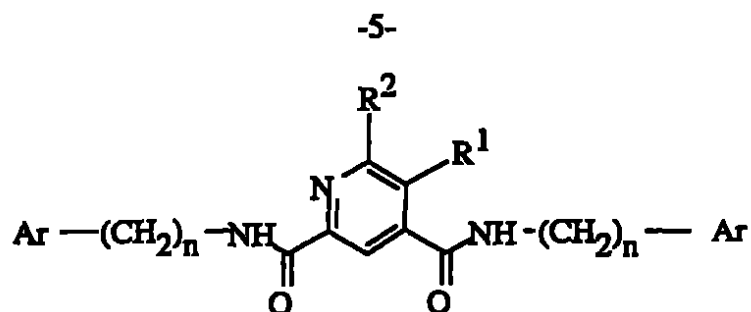


IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n , R^1 , and R^2 are as defined above, and R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 independently are hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, or NH_2 .

Still another preferred method comprises administering an MMP inhibitor of Formula V

18/19



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n , R^1 , and R^2 are as defined above, and each Ar independently is aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl, and Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

Compounds of Formulas I, II, III, IV, and V are provided as a further embodiment of this invention. Preferred compounds are amides of Formula I wherein one or both of A and B is NR^4R^5 . More preferred invention compounds are selected from:

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-chloro-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (4-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carbomethoxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-pyridylmethylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-thiophenemethylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzooxadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

20
19

-6-

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide,
(4-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide,
(3-methoxy-benzylamide);

5 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;
2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-
ylmethyl)-amide];

2-Ethoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-
ylmethyl)-amide];

10 2-Amino-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-
ylmethyl)-amide]; and

2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

(3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester,

15 (3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid,

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dimethoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide),

20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-p-tolyl-ethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-fluoro-benzylamide),

25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(benzyl-ethyl-amide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-
amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-phenyl-butyl)-amide],

30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-chloro-phenyl)-ethyl]-amide],

20/21

-7-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(2,4-dimethyl-phenyl)-ethyl]-amide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-o-tolyl-ethyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-ethyl-phenyl)-ethyl]-amide),
- 5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-phenyl-propyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,2-diphenyl-ethyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dichloro-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(biphenyl-2-ylmethyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylamide),
- 10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dimethoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dimethoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(ethyl-pyridin-4-ylmethyl-amide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amide],
- 15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-4-ylmethyl)-amide],
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,3-dimethoxy-benzylamide),
- 20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethyl-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-difluoromethoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-difluoromethoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-
- 25 benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methoxy-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-ethoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-4-fluoro-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-difluoro-benzylamide),
- 30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-amino-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methyl-benzylamide),
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amide),

21

-8-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,3-diphenyl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,4-dimethoxy-phenyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-fluoro-benzylamide),
5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3-imidazol-1-yl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-chloro-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethyl-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methyl-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],
10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-ethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-3-ylmethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-ethoxy-phenyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(phenethyl-amide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(thiophen-2-ylmethyl)-amide],
15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-trifluoromethyl-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-amino-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide],
20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],
25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amide],
amide},
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide,
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide,
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dichloro-benzylamide),
30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-ethoxy-ethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide],

-9-

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-{[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-{[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide},; and
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dichloro-benzylamide).

5 A further embodiment of this invention is a pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent. Preferred compositions comprise a compound of Formula II, III, IV, or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A more preferred composition comprises
10 a compound selected from:

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-chloro-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

15 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (4-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);

20 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carbomethoxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-pyridylmethylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-thiophenemethylamide);

25 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzooxadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

30 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, (4-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, (3-methoxy-benzylamide);

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;

23

-10-

2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

2-Ethoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];

5 2-Amino-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide]; and

2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

(3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester,

10 (3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid,

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dimethoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide),

15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-benzylamide,

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-p-tolyl-ethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-fluoro-benzylamide),

20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(benzyl-ethyl-amide),

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-phenyl-butyl)-amide],

25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-chloro-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2,4-dimethyl-phenyl)-ethyl]-amide],

30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-o-tolyl-ethyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-ethyl-phenyl)-ethyl]-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-phenyl-propyl)-amide],

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,2-diphenyl-ethyl)-amide],

25
24

-11-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dichloro-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(biphenyl-2-ylmethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide),
5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dimethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dimethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(ethyl-pyridin-4-ylmethyl-amide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide],
10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- { [2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amide },
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-4-ylmethyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,3-dimethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethyl-benzylamide),
15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-difluoromethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-difluoromethoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-
benzylamide),
20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methoxy-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- { [2-(3-ethoxy-phenyl)-ethyl]-amide },
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-4-fluoro-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-difluoro-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-amino-benzylamide),
25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methyl-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- { [bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-
amide },
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,3-diphenyl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amide],
30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,4-dimethoxy-phenyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-fluoro-benzylamide),
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3-imidazol-1-yl-propyl)-amide],
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-chloro-benzylamide),

-12-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethyl-benzylamide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methyl-benzylamide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-phenyl-ethyl]-amide),
 5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([pyridin-3-ylmethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([4-ethoxy-phenyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(phenethyl-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([thiophen-2-ylmethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-trifluoromethyl-benzylamide),
 10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([5-methyl-furan-2-ylmethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-amino-benzylamide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-naphthalen-1-yl-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amide),
 15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethoxy-benzylamide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-phenyl-propyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-
 20 amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide,
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide,
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dichloro-benzylamide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-ethoxy-ethyl]-amide),
 25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-pyridin-2-yl-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-thiophen-2-yl-ethyl]-amide),
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-
 amide),
 30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide),; and
 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dichloro-benzylamide).

A further embodiment is a method for treating a disease mediated by an MMP-13 enzyme, comprising administering to a patient suffering from such a

27
26

-13-

disease an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A preferred method utilizes a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one or both of A and B is NR^4R^5 .

5 A further preferred method of treatment according to this invention is treatment of a disease selected from cancer, especially breast carcinoma, inflammation, and heart failure, comprising administering a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Specific diseases to be treated according to this invention include osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

10 A further embodiment is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme. Preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one or both of A and B is NR^4R^5 , wherein R^4 and R^5 are as defined above. Also
15 preferred is use of a compound of Formula II, III, IV, or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds to be used in the method of inhibiting MMP enzymes
20 provided by this invention are those defined by Formula I. In Formula I, R^1 to R^9 include "C₁-C₆ alkyl" groups. These are straight and branched carbon chains having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of such alkyl groups include methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, neopentyl, and n-hexyl. The alkyl groups can be substituted if desired, for instance with groups such as hydroxy, amino, alkyl, aryl,
25 and dialkylamino, halo, trifluoromethyl, carboxy, nitro, and cyano.

"Alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one double bond and includes ethenyl, 3-buten-1-yl, 2-ethenylbutyl, 3-hexen-1-yl, and the like.

22

-14-

"Alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one triple bond and includes ethynyl, 3-butyn-1-yl, propynyl, 2-butyn-1-yl, 3-pentyn-1-yl, and the like.

5 "Cycloalkyl" means a monocyclic or polycyclic hydrocarbyl group such as cyclopropyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclobutyl, adamantyl, norpinanyl, decalanyl, norbornyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. Such groups can be substituted with groups such as hydroxy, keto, and the like. Cycloalkyl groups can also be fused by two points of attachment to other groups such as aryl and heteroaryl groups. Also included are rings in which 1 to 3 heteroatoms replace
10 carbons. Such groups are termed "heterocyclyl," which means a cycloalkyl group also bearing at least one heteroatom selected from O, S, or NR², examples being oxiranyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydropyran, and morpholine.

"Alkoxy" refers to the alkyl groups mentioned above bound through oxygen, examples of which include methoxy, ethoxy, isopropoxy, tert-butoxy, and
15 the like. In addition, alkoxy refers to polyethers such as -O-(CH₂)₂-O-OH₃, and the like.

"Acyl" means an R group that is an alkyl or aryl (Ar) group bonded through a carbonyl group, i.e., R-C(O)-, where R is alkyl or aryl. For example, acyl includes a C₁-C₆ alkanoyl, including substituted alkanoyl, wherein the alkyl
20 portion can be substituted by NR⁴R⁵ or a carboxylic or heterocyclic group. Typical acyl groups include acetyl, benzoyl, isonicotinoyl, and the like.

The alkyl, alkenyl, alkoxy, and alkynyl groups described above are optionally substituted, preferably by 1 to 3 groups selected from NR⁴R⁵, phenyl, substituted phenyl, naphthyl, thio C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, carboxy,
25 C₁-C₆ alkoxycarbonyl, acyl, halo, nitrile, cycloalkyl, and a 5- or 6-membered carbocyclic ring or heterocyclic ring having 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur. "Substituted nitrogen" means nitrogen bearing C₁-C₆ alkyl or (CH₂)_nPh where n is 1, 2, or 3. Perhalo and polyhalo substitution is also embraced.

30 Examples of substituted alkyl groups include 2-aminoethyl, acetylmethyl, pentachloroethyl, trifluoromethyl, 2-diethylaminoethyl, 2-dimethylaminopropyl,

-15-

ethoxycarbonylmethyl, 3-phenylbutyl, methanysulfanylmethyl, methoxymethyl, 3-hydroxypentyl, 2-carboxybutyl, 4-chlorobutyl, 3-cyclopropylpropyl, pentafluoroethyl, 3-morpholinopropyl, piperazinylmethyl, 4-benzoylbutyl, and 2-(4-methylpiperazinyl)ethyl.

5 Examples of substituted alkynyl groups include 2-methoxyethynyl, 2-benzoylethyl, 2-ethylsulfanyethynyl, 4-(1-piperazinyl)-3-(butynyl), 3-phenyl-5-hexynyl, 3-diethylamino-3-butynyl, 4-chloro-3-butynyl, 4-cyclobutyl-4-hexenyl, and the like.

10 Typical substituted alkoxy groups include aminomethoxy, acetoxymethoxy, trifluoromethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 2-ethoxycarbonylethoxy, 3-hydroxypropoxy, 6-carboxhexyloxy, and the like.

15 Further, examples of substituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups include dimethylaminomethyl, carboxymethyl, 4-dimethylamino-3-buten-1-yl, 5-ethylmethylamino-3-pentyn-1-yl, 4-morpholinobutyl, 4-tetrahydropyridinylbutyl, 3-imidazolidin-1-ylpropyl, 4-tetrahydrothiazol-3-yl-butyl, phenylmethyl, 3-chlorophenylmethyl, and the like.

20 The terms "Ar" and "aryl" refer to unsubstituted and substituted aromatic groups. Heteroaryl (Het) groups have from 4 to 9 ring atoms, from 1 to 4 of which are independently selected from the group consisting of O, S, and N. Preferred heteroaryl groups have 1 or 2 heteroatoms in a 5- or 6-membered aromatic ring. Mono- and bicyclic aromatic ring systems are included in the definition of aryl and heteroaryl. Preferred substituent groups include alkyl, alkoxy, aryloxy, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, CN, CF₃, thioalkyl, acyl and hydroxy. Typical aryl and heteroaryl groups include phenyl, 3-chlorophenyl, 2,6-dibromophenyl, 25 pyridyl, 3-methylpyridyl, benzothienyl, 2,4,6-tribromophenyl, 4-ethylbenzothienyl, furanyl, 3,4-diethylfuranyl, naphthyl, 4,7-dichloronaphthyl, morpholinyl, indolyl, benzotriazolyl, indazolyl, pyrrole, pyrazole, imidazole, thiazole, methylenedioxyphenyl, benzo-2,1,3-thiadiazole, benzo-2,1,3-oxadiazole, and the like.

30 Preferred Ar groups are phenyl and phenyl substituted by 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, thio, thioalkyl, halo, hydroxy, -COOR⁷, trifluoromethyl, nitro, amino of the formula -NR⁴R⁵,

3629

-16-

and $T(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ or $T(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ wherein m is 1 to 6, T is O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^6\text{Y}$, or CR^4R^5 , Q is O, S, NR^5 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^5$, or $\text{NR}^5\text{R}^6\text{Y}$ wherein R^4 and R^5 are as described above, and R^7 is hydrogen, alkyl, or substituted alkyl, for example, methyl, trichloroethyl, diphenylmethyl, and the like. The alkyl and alkoxy groups can be substituted as defined above. For example, typical groups are carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, and alkoxyalkyl. Typical substituted aryl groups include 2,6-dichlorophenyl, 3-hydroxyphenyl, 1,3-benzodioxolyl, 4-dimethylaminophenyl, 2,4,6-triethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 4-methylthiophenyl, and 3,5-dinitrophenyl.

Examples of NR^4R^5 groups include amino, methylamino, di-isopropylamino, acetyl amino, propionyl amino, 3-aminopropyl amino, 3-ethylaminobutyl amino, 3-di-n-propylamino-propyl amino, 4-diethylaminobutyl amino, and 3-carboxypropionyl amino. R^4 and R^5 can be taken together with the nitrogen to which they are attached to form a ring having 3 to 7 carbon atoms and 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur. Examples of such cyclic NR^4R^5 groups include pyrrolidinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazinyl, 4-benzylpiperazinyl, pyridinyl, piperidinyl, pyrazinyl, morpholinyl, and the like.

"Halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

The term "comprising", which is synonymous with the terms "including", "containing", or "characterized by", is inclusive or open-ended, and does not exclude additional, unrecited elements or method steps from the scope of the invention that is described following the term.

The phrase "consisting of", is closed-ended, and excludes any element, step, or ingredient not specified in the description of the invention that follows the phrase.

The phrase "consisting essentially of" limits the scope of the invention that follows to the specified elements, steps, or ingredients, and those further elements, steps, or ingredients that do not materially affect the basic and novel characteristics of the invention.

The term "patient" means a mammal. Preferred patients include humans, cats, dogs, cows, horses, pigs, and sheep.

-17-

The term "animal" means a mammal. Preferred animals are include humans, rats, mice, guinea pigs, rabbits, monkeys, cats, dogs, cows, horses, pigs, and sheep.

5 The phrases "therapeutically effective amount" and "effective amount" are synonymous unless otherwise indicated, and mean an amount of a compound of the present invention that is sufficient to improve the condition, disease, or disorder being treated. Determination of a therapeutically effective amount, as well as other factors related to effective administration of a compound of the present invention to a patient in need of treatment, including dosage forms, routes
10 of administration, and frequency of dosing, may depend upon the particulars of the condition that is encountered, including the patient and condition being treated, the severity of the condition in a particular patient, the particular compound being employed, the particular route of administration being employed, the frequency of dosing, and the particular formulation being employed.

15 Determination of a therapeutically effective treatment regimen for a patient is within the level of ordinary skill in the medical or veterinarian arts. In clinical use, an effective amount may be the amount that is recommended by the U.S. Food and Drug Administration, or an equivalent foreign agency.

20 The phrase "admixed" or "in admixture" means the ingredients so mixed comprise either a heterogeneous or homogeneous mixture. Preferred is a homogeneous mixture.

25 The phrases "pharmaceutical preparation" and "preparation" are synonymous unless otherwise indicated, and include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component, with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Pharmaceutical preparations are fully described below.

30 The phrase "anticancer effective amount" means an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to inhibit, halt, or cause regression of the cancer being treated in a particular patient or patient population. For example in humans or other mammals, an anticancer effective amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or

32
31

-18-

may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular cancer and patient being treated.

5 The phrase "MMP-13 inhibiting amount" means an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to inhibit an enzyme matrix metalloproteinase-13, including a truncated form thereof, including a catalytic domain thereof, in a particular animal or animal population. For example in a human or other mammal, an MMP-13 inhibiting amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the
10 amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular MMP-13 enzyme and patient being treated.

It should be appreciated that the matrix metalloproteinases include the following enzymes:

15 MMP-1, also known as interstitial collagenase, collagenase-1, or fibroblast-type collagenase;
MMP-2, also known as gelatinase A or 72 kDa Type IV collagenase;
MMP-3, also known as stromelysin or stromelysin-1;
MMP-7, also known as matrilysin or PUMP-1;
20 MMP-8, also known as collagenase-2, neutrophil collagenase, or polymorphonuclear-type ("PMN-type") collagenase;
MMP-9, also known as gelatinase B or 92 kDa Type IV collagenase;
MMP-10, also known as stromelysin-2;
MMP-11, also known as stromelysin-3;
25 MMP-12, also known as metalloelastase;
MMP-13, also known as collagenase-3;
MMP-14, also known as membrane-type ("MT") 1-MMP or MT1-MMP;
MMP-15, also known as MT2-MMP;
MMP-16, also known as MT3-MMP;
30 MMP-17, also known as MT4-MMP;
MMP-18; and
MMP-19.

32

-19-

Other MMPs are known, including MMP-26, which is also known as matrilysin-2.

One aspect of the present invention is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is a selective inhibitor of the enzyme MMP-13. A selective inhibitor of MMP-13, as used in the present invention, is a compound that is ≥ 5 times more potent *in vitro* versus MMP-13 than versus at least one other matrix metalloproteinase enzyme such as, for example, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, or MMP-14, or versus tumor necrosis factor alpha convertase ("TACE"). A preferred aspect of the present invention is a compound that is a selective inhibitors of MMP-13 versus MMP-1.

Still other aspects of the present invention are compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that are selective inhibitors of MMP-13 versus 2, 3, 4, 5, 6, or 7 other MMP enzymes, or versus TACE and 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 other MMP enzymes. Other aspects of the present invention are compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that are ≥ 10 times, ≥ 20 times, ≥ 50 times, ≥ 100 times, or ≥ 1000 times more potent versus MMP-13 than versus at least one of any other MMP enzyme or TACE.

It should be appreciated that determination of proper dosage forms, dosage amounts, and routes of administration, is within the level of ordinary skill in the pharmaceutical and medical arts, and is described below.

The term "IC₅₀" means the concentration of test compound required to inhibit activity of a biological target, such as a receptor or enzyme, by 50%.

The phrase "catalytic domain" means the domain containing a catalytic zinc cation of the MMP enzyme, wherein the MMP enzyme contains 2 or more domains. A catalytic domain includes truncated forms thereof that retain at least some of the catalytic activity of MMP-13 or MMP-13CD. For example, the collagenases, of which MMP-13 is a member, have been reported to contain a signal peptide domain, a propeptide domain, a catalytic domain, and a hemopexin-like domain (Ye Qi-Zhuang, Hupe D., Johnson L., *Current Medicinal Chemistry*, 1996;3:407-418).

The phrase "a method for inhibiting MMP-13" includes methods of inhibiting full length MMP-13, truncated forms thereof that retain catalytic

3A
33

-20-

activity, including forms that contain the catalytic domain of MMP-13, as well as the catalytic domain of MMP-13 alone, and truncated forms of the catalytic domain of MMP-13 that retain at least some catalytic activity.

5 It should be appreciated that it has been shown previously (Ye Qi-Zhuang, et al., 1996, *supra*) that inhibitor activity against a catalytic domain of an MMP is predictive of the inhibitor activity against the respective full-length enzyme.

The compounds to be used in the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are
10 intended to be encompassed within the scope of the present invention.

The compounds of Formula I may have chiral centers, and thus can exist as racemic mixtures and individual enantiomers. All such isomeric forms can be used in the method of this invention and are provided as new compounds.

The compounds of the invention are capable of further forming both
15 pharmaceutically acceptable formulations comprising salts, including but not limited to acid addition and/or base salts, solvents and N-oxides of a compound of the invention. This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a compound of the invention together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. All of these forms can be used in
20 the method of the present invention.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention include salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic
25 acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate,
30 malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are the salts of amino acids

35
34

-21-

such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like; see, for example, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

5 The acid addition salts of the basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base, and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

10 Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine; see, for example, Berge et al., *supra.*, 1977.

15 The base addition salts of acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

20 The compounds of the present invention can be formulated and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms, including transdermal and rectal administration. All that is required is that an MMP inhibitor be administered to a mammal suffering from a disease in an effective amount, which is that amount required to cause an improvement in the disease and/or the symptoms associated with such disease. It will be recognized to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of the invention or a corresponding pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of the invention.

25

30

26
35

-22-

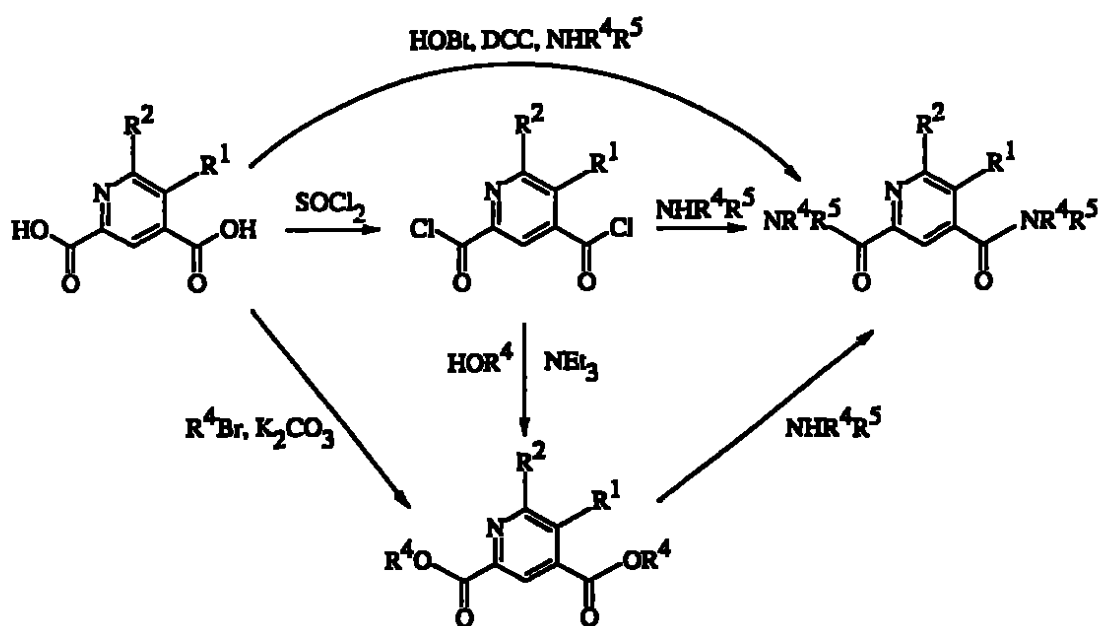
The invention compounds are prepared by methods well known to those skilled in the art of organic chemistry. The compounds of the invention are prepared utilizing commercially available starting materials, or reactants that are readily prepared by standard organic synthetic techniques. A typical synthesis of the invention compounds of Formula I is shown in Scheme 1 below. The first step in Scheme 1 comprises reacting a diacid with a chlorinating reagent such as thionyl chloride or oxalyl chloride in a nonprotic solvent such as dichloromethane (DCM) to give the diacid chloride. This acid chloride can then be reacted with an amine, NHR^4R^5 , in excess or with an organic base such as triethylamine, to give a bis-amide of Formula I. Alternately, the acid chloride can be reacted with an alcohol, R^4OH , in a nonprotic solvent such as dichloromethane along with an organic or inorganic base such as triethylamine or potassium carbonate to give a bis-ester of Formula I. The bis-ester can in some circumstances be reacted with an amine, NHR^4R^5 , at elevated temperatures to give a bis-amide of Formula I. The diacid can also be reacted with an alkyl halide in a nonprotic solvent containing an organic or inorganic base to give a bis-ester of Formula I. A third sequence involves the reaction of the diacid with hydroxybenzotriazole, HOBt, and dicyclohexylcarbodiimide, DCC, and an amine, NHR^4R^5 , in a solvent such as dimethylformamide, DMF, or dichloromethane to give a bis-amide of Formula I.

Compounds of Formula I have also been synthesized using combinatorial techniques, Scheme 2. The diacid chloride is bound to a resin such as Marshall resin to give a bound acid chloride. This is then reacted with an amine, NHR^4R^5 , in the presence of triethylamine in a solvent such as DCM to give a resin-bound amide. The resin is then cleaved by reaction with an amine, NHR^4R^5 , in dioxane in the presence of an organic base to give a bis-amide of Formula I, wherein each R^4 and R^5 independently are as defined above.

36

-23-

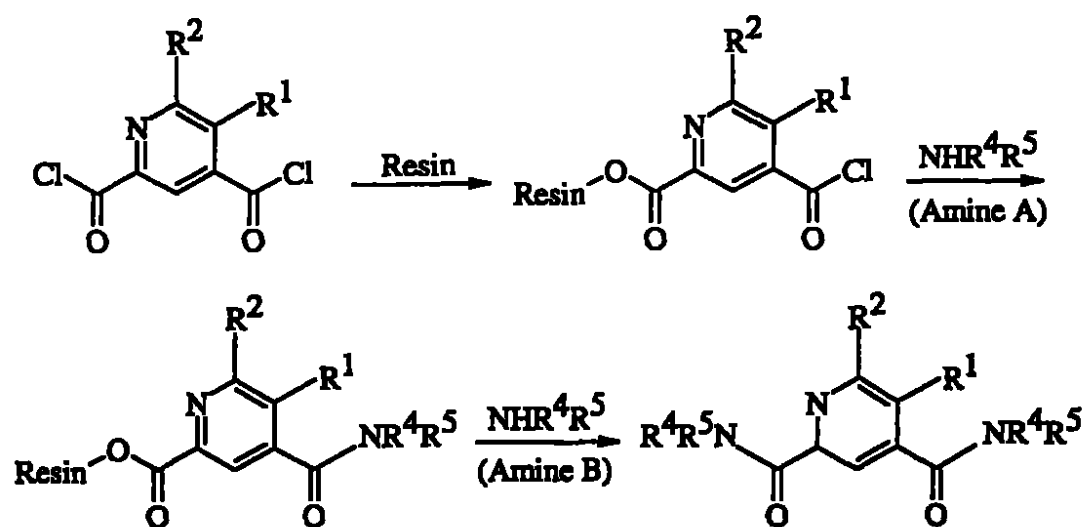
Scheme 1



38
37

-24-

Scheme 2



34
30

-25-

The following detailed examples further illustrate the synthesis of typical invention compounds of Formula I. The examples are representative only, and are not to be construed as limiting the invention in any respect.

5

EXAMPLE 1**Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide)**

To a solution of 2,4-pyridinedicarboxylic acid (1.0 g, 6.0 mmol) in methylene chloride (40 mL) was added 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) (2.03 g, 15 mmol), 3-methoxy-benzyl amine (1.53 mL, 12.0 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) (2.88 g, 15 mmol). The solution was stirred for 24 hours at room temperature and then evaporated at reduced pressure to give an oil. The oil was partitioned between hot ethyl acetate and hot water. The organic phase was then washed with saturated sodium bicarbonate, water, and finally brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give an orange oil. This was purified by MPLC chromatography using silica gel and 1:1, hexane:ethyl acetate. The oil fractions shown by thin layer chromatography (tlc) to contain the major product were combined, and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure to give 1.85 g (76%) of the titled compound as a clear oil.

MS: $M+1 = 406.1$; Microanalysis ($C_{23}H_{23}N_3O_4$): Calculated (Calc'd):
C = 68.13, H = 5.97, N = 10.36. Found: C = 68.05, H = 5.97, N = 10.23.

10

15

20

Examples 2-9 were prepared by following the same general procedure detailed in Example 1.

EXAMPLE 2

25

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide); mp 224-225°C.**EXAMPLE 3****Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide); mp 185-186°C.**

4039

-26-

EXAMPLE 4

2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide]; MS: $M+1 = 464.1$; Microanalysis ($C_{24}H_{21}N_3O_7 \cdot 0.52 H_2O$): Calcd: C = 60.97, H = 4.70, N = 8.89. Found: C = 60.92, H = 4.33, N = 8.83.

5

EXAMPLE 5

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester; mp 113-114°C.

EXAMPLE 6

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide); mp 224-225°C.

10

EXAMPLE 7

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide]; mp 194-195°C.

EXAMPLE 8

15 **Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];**
MS: $M+1 = 434.1$; Microanalysis ($C_{23}H_{19}N_3O_6 \cdot 1.06 H_2O$): Calcd: C = 61.05, H = 4.70, N = 9.29. Found: C = 61.01, H = 4.64, N = 9.39.

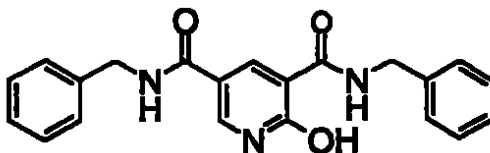
EXAMPLE 9

Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-benzylamide); mp 216-218°C.

20

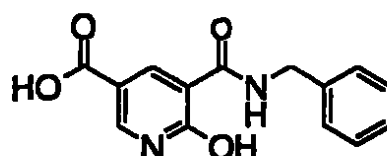
EXAMPLE 10

2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide



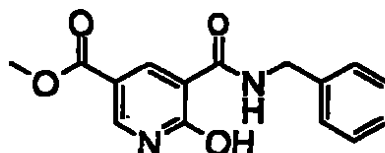
(a) **5-Benzylcarbamoyl-6-hydroxy-nicotinic acid**

-27-



To a suspension of 5-Benzylcarbamoyl-6-hydroxy-nicotinic acid methyl ester in methanol (20ml) was added 5.2 ml (5.2 mmol) 1N NaOH. The mixture was heated to 50 °C and stirred overnight. Additional 1N NaOH was added (8.0 ml, 8.0 mmol). The mixture was heated to reflux for 6 hours. The mixture was allowed to cool and was stirred overnight. Methanol was removed by concentrating at reduced pressure. The resulting residue was dissolved in H₂O and extracted with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with 1M HCl and filtered. The solid product was washed with water and dried at reduced pressure overnight at 55 °C. 1.2 g (85% yield). MS: m/z (APCI, AP+) 373.0 [M]⁺. CHN Analysis: Calcd: C, 61.76; H, 4.44; N, 10.29. Found: C, 61.41; H, 4.42; N, 9.98.

(b) 5-Benzylcarbamoyl-6-hydroxy-nicotinic acid methyl ester

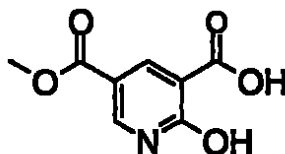


To a mixture of 2-hydroxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC·HCl 0.49g, 2.6 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBT 0.35 g, 2.6 mmol), in dimethylformamide (10 ml) was added benzylamine 0.27 g (2.6 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added (20 ml), and the mixture was filtered. The solid product was slurried in hot ethyl acetate to give 0.17g (28% yield) of the title compound. MS: m/z (APCI, AP+) 287 [M]⁺. CHN Analysis: C₁₅H₁₄N₂O₄ · 0.47 H₂O; Calcd: C, 61.12; H, 5.11; N, 9.50. Found: C, 61.17; H, 4.81; N, 9.71.

(c) 2-Hydroxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid 5-methyl ester

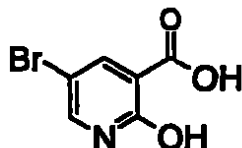
41

-28-



To a suspension of 5.23 g (24.0 mmol) of 5- bromo-2-hydroxy-nicotinic acid in 100 ml methanol in a 300 cubic centimeter (cc) Teflon-gasketed stainless steel reactor was added triethyl amine (16.6 ml), followed by palladium acetate (0.75 g , 3.31 mmol) and diphenylphosphino propane (DPPP, 2.13 g , 5.1 mmol). The reactor was flushed with carbon monoxide then pressurized to 500 psi. The mixture was maintained at 100 °C for 39.5 hours. The mixture was then cooled to room temperature, and the reaction mixture was filtered using methanol as the eluent. The filtrate was concentrated at reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was extracted once again with saturated aqueous sodium bicarbonate. The combined aqueous layers were acidified using concentrated HCl. The resulting solid was filtered, washed two times with water, slurried in hot ethyl acetate, and filtered. The product was dried overnight in a vacuum oven at 55 °C. 2.8 g 59% yield. MS: m/z (APCI, AP+) 198 [M]⁺. CHN Analysis: Calcd: C, 48.74; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 48.99; H, 3.45; N, 7.35.

(d) 5- Bromo-2-hydroxy-nicotinic acid



To a suspension of 5.0 g (35.9 mmol) of 2-hydroxy-nicotinic acid in 30 ml acetic acid was added dropwise 7.5 g (46.7 mmol) bromine. The mixture was maintained at 70 –80 °C overnight. The mixture was cooled and the acetic acid was removed under reduced pressure. Water (100ml) was added and the product was filtered and washed with water (3 x 100 ml). The solid was dried in a vacuum oven at 65 °C for 48 hours to provide 6.1 g (78% yield) of the title compound.

A2

-29-

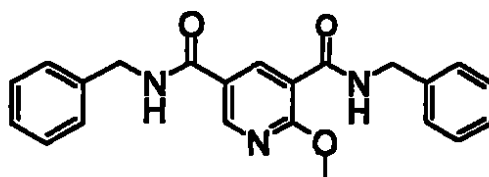
MS: m/z (APCI, AP+) 219.0 $[M]^+$. CHN Analysis: Calcd: C, 33.06; H, 1.85; N, 6.42. Found: C, 32.91; H, 1.78; N, 6.23.

(c) **2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide**

5 To a suspension of 5-benzylcarbamoyl-6-hydroxy-nicotinic acid 1.0 (3.67 mmol), EDAC-HCl 0.84g (4.4 mmol), HOBT 0.59 g (4.4 mmol), in dimethylformamide (20 mL) was added benzylamine 0.47 g (4.4 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. Water (20 mL) was added, and the reaction mixture was filtered. The solid product was then slurried in hot ethyl acetate. 1.1 g (81% yield). MS: m/z (APCI, AP+) 362.2 $[M]^+$. CHN Analysis: Calcd: C, 69.79; H, 5.30; N, 11.63. Found: C, 69.49; H, 5.38; N, 11.64.

EXAMPLE 11

2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide



15

To a solution of 0.5 g (1.4 mmol) 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide in 10 mL of N,N-dimethylformamide (DMF) was added 0.25g (1.9 mmol) diisopropylethylamine amine followed by 0.19 g (1.4 mmol) iodomethane. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, and dried over MgSO₄. The product was crystallized from ethyl acetate, providing 0.24 g (46% yield) of the title compound. MS: m/z (APCI, AP+) 376.3 $[M]^+$. CHN Analysis: Calcd: C, 70.38; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 70.05; H, 5.49; N, 10.89.

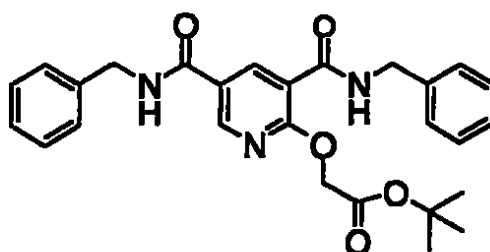
25

EXAMPLE 12

(3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester

AK3
43

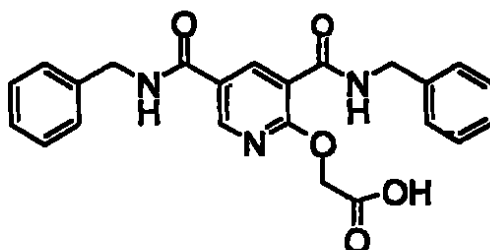
-30-



To a solution of 0.5 g (1.4 mmol) 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide in 10 mL DMF was added 0.25g (1.9 mmol) diisopropylethylamine followed by 0.27 g (1.4 mmol) tert-butyl bromo acetate . The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, then diluted with water and extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution, and dried over MgSO₄. The product was crystallized from ethyl acetate to provide 0.37 g (56% yield) of the title compound. MS: m/z (APCI, AP+) 476.3 [M]⁺. CHN Analysis: Calcd: C, 68.20; H, 6.15; N, 8.84. Found: C, 67.81; H, 6.18; N, 8.69.

EXAMPLE 13

(3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid



A solution of 0.25g (0.53 mmol) (3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester in 10ml 50% trifluoroacetic acid in CHCl₃ was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture was then concentrated at reduced pressure to obtain a solid. The solid was slurried in ethyl acetate, filtered, washed with ethyl acetate, and then dried at 55 °C at reduced pressure overnight. 0.15 g (68% yield) of the title compound. MS: m/z (APCI, AP+) 420 [M]⁺. CHN Analysis: Calcd: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02. Found: C, 65.73; H, 5.08; N, 9.86.

AS
AL

-31-

EXAMPLE 14**General procedures to prepare invention compounds in the combinatorial array****Resin Loading**

- 5 Marshall resin (15.2 g, 21.25 mmol) was swollen in dichloromethane (DCM) (300 mL) in a 500-mL resin tube. This process was slightly exothermic, and caused the DCM to nearly boil. Once the mixture cooled, the tube was capped, and agitated slowly for 5 minutes, with frequent venting. The DCM was then decanted. This wash was repeated two additional times. The resin was then
- 10 resuspended in DCM (300 mL) and triethylamine (TEA) (3.2 g, 32 mmol, 1.5 eq) was added slowly. The resulting mixture was swirled for 5 minutes, then isophthalic acid dichloride (17.2 g, 85 mmol, 4 eq) was added in one portion. The resin tube was capped and carefully secured in a wrist shaker, and inverted for 36 hours.
- 15 After 36 hours, a slight darkening of the resin was noted. The reaction solvent was drained and the resin washed three times with DCM (200 mL) and two times with diethyl ether (200 mL). The resin was dried in vacuo for 24 hours. Loading was determined both by weight gain and by total chloride determination. (Nitrogen content showed <0.05% N and therefore the absence of TEA-Cl).
- 20 Typical loading was 1.1 mmol/g.

Resin Distribution

- A Miniblock resin loader was calibrated for each resin used in the protocol. The weight in milligram of resin added per well was recorded, and the
- 25 number of millimoles per well of isophthalic acid dichloride was calculated. Using this calibration and the loading for each resin, 0.15 mmol of resin-bound isophthalic acid dichloride was distributed to each reaction tube. The valve was then closed on the block.

30 Amine Solution Preparation

 An "A" amine set (NHR⁴R⁵) was diluted to 0.5 M in DCM. A 0.2-M solution of TEA in DCM (1.5 mL per reaction) was prepared. A 0.2-M solution

48
25

-32-

of TEA in dioxane was also prepared (1.5 mL per reaction). A "B" amine set (NHR⁴R⁵) was diluted to 0.5 M in dioxane.

Addition of Amine "A"

5 The TEA solution in DCM (1.5 mL) containing was added to each reaction tube. Next, using the Miniblock Map as a guide, the appropriate "A" amine solution (315 μ L, 1.05 eq) was added. The block was shaken for 24 hours, then placed on a filtration station without a collection block and drained. The valve was closed, and 2 mL DCM was added. The block was shaken for 2 minutes, and
10 again drained. The reaction block was stored under vacuum prior to use.

Addition of Amine "B" and Resin Cleavage:

 The TEA/dioxane solution (1.5 mL) was added to each reaction tube. Next, using the Miniblock Map as a guide, the appropriate "B" amine solution
15 (300 μ L, 1.05 eq) was distributed. The reaction block was shaken for 72 hours, then placed on a filtration station with a labeled collection block, and drained. The valve was closed and 2 mL DCM was added. The reaction block was shaken for 2 minutes, then drained into collection tubes.

20 Analysis

 The products in the tubes may be identified by loop mass spectrometry after first evaporating the DCM from the MS samples.

Concentrate

25 Concentrate the crude samples in the Genevac.

 The following compounds of Examples 14.1 to 14.80, the structures of which were confirmed by mass spectrometry, were prepared according to the above-described combinatorial synthesis protocol.

14.1 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide) APCI
30 (MS+1) 406.452.

-33-

- 14.2 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide],
APCI-(MS+1) 434.418.
- 14.3 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dimethoxy-benzylamide) APCI-
(MS+1) 466.503.
- 5 14.4 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide) APCI-(MS+1)
415.29.
- 14.5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-benzylamide APCI-(MS+1) 346.4.
- 14.6 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide],
APCI-(MS+1) 446.52.
- 10 14.7 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-p-tolyl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 402.507.
- 14.8 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide) APCI-
(MS+1) 406.452.
- 14.9 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-fluoro-benzylamide) APCI-(MS+1)
15 382.38.
- 14.10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(benzyl-ethyl-amide) APCI-(MS+1)
402.507.
- 14.11 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-
amide},, APCI-(MS+1) 494.557.
- 20 14.12 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(2-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amide},,
APCI-(MS+1) 558.647.
- 14.13 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-phenyl-butyl)-amide], APCI-
(MS+1) 430.561.
- 14.14 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide},,
25 APCI-(MS+1) 434.505.
- 14.15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide},
APCI-(MS+1) 410.434.
- 14.16 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(3-chloro-phenyl)-ethyl]-amide},
APCI-(MS+1) 443.344.
- 30 14.17 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis- {[2-(2,4-dimethyl-phenyl)-ethyl]-
amide}, APCI-(MS+1) 430.561.
- 14.18 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-o-tolyl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 402.507.

18
12.7

-34-

- 14.19 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-ethyl-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 430.561.
- 14.20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-phenyl-propyl)-amide], APCI-
(MS+1) 402.507.
- 5 14.21 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,2-diphenyl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 526.649.
- 14.22 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dichloro-benzylamide), APCI-
(MS+1) 484.181.
- 14.23 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(biphenyl-2-ylmethyl)-amide], APCI-
10 (MS+1) 498.595.
- 14.24 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylamide), APCI-
(MS+1) 526.555.
- 14.25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide), APCI-(MS+1)
415.29.
- 15 14.26 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dimethoxy-benzylamide), APCI-
(MS+1) 466.503.
- 14.27 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dimethoxy-benzylamide), APCI-
(MS+1) 466.503.
- 14.28 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(ethyl-pyridin-4-ylmethyl-amide),
20 APCI-(MS+1) 404.483.
- 14.29 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 376.43.
- 14.30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 376.43.
- 25 14.31 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 443.344.
- 14.32 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-4-ylmethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 348.376.
- 14.33 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide),
30 APCI-(MS+1) 618.389.
- 14.34 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,3-dimethoxy-benzylamide), APCI-
(MS+1) 466.503.

-35-

- 14.35 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethyl-benzylamide),
APCI-(MS+1) 482.394.
- 14.36 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethoxy-benzylamide),
APCI-(MS+1) 514.392.
- 5 14.37 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-difluoromethoxy-benzylamide),
APCI-(MS+1) 478.412.
- 14.38 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-difluoromethoxy-benzylamide),
APCI-(MS+1) 478.412.
- 14.39 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-
10 benzylamide), APCI-(MS+1) 518.375.
- 14.40 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methoxy-benzylamide), APCI-
(MS+1) 406.452.
- 14.41 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-ethoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 462.559.
- 15 14.42 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-4-fluoro-benzylamide),
APCI-(MS+1) 451.27.
- 14.43 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-difluoro-benzylamide), APCI-
(MS+1) 418.361.
- 14.44 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-amino-benzylamide), APCI-(MS+1)
20 376.43.
- 14.45 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methyl-benzylamide), APCI-(MS+1)
374.454.
- 14.46 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-
amide), APCI-(MS+1) 618.698.
- 25 14.47 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,3-diphenyl-propyl)-amide], APCI-
(MS+1) 554.702.
- 14.48 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amide],
APCI-(MS+1) 430.561.
- 14.49 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,4-dimethoxy-phenyl)-amide], APCI-
30 (MS+1) 438.45.
- 14.50 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-fluoro-benzylamide), APCI-(MS+1)
382.38.

30
19

-36-

- 14.51 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3-imidazol-1-yl-propyl)-amide],
APCI-(MS+1) 382.438.
- 14.52 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-chloro-benzylamide), APCI-(MS+1)
415.29.
- 5 14.53 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethyl-benzylamide),
APCI-(MS+1) 482.394.
- 14.54 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methyl-benzylamide), APCI-(MS+1)
374.454.
- 10 14.55 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide],
APCI-(MS+1) 434.505.
- 14.56 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 374.454.
- 14.57 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-3-ylmethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 348.376.
- 15 14.58 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-ethoxy-phenyl)-amide], APCI-
(MS+1) 406.452.
- 14.59 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(phenethyl-amide), APCI-(MS+1)
374.454.
- 14.60 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(thiophen-2-ylmethyl)-amide], APCI-
20 (MS+1) 358.456.
- 14.61 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-trifluoromethyl-benzylamide),
APCI-(MS+1) 482.394.
- 14.62 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amide],
APCI-(MS+1) 354.376.
- 25 14.63 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide],
APCI-(MS+1) 410.434.
- 14.64 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-amino-benzylamide), APCI-(MS+1)
376.43.
- 14.65 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide],
30 APCI-(MS+1) 474.573.
- 14.66 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amide],
APCI-(MS+1) 406.452.

4/50

-37-

- 14.67 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethoxy-benzylamide),
APCI-(MS+1) 514.392.
- 14.68 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 434.505.
- 5 14.69 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-propyl)-amide], APCI-
(MS+1) 402.507.
- 14.70 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 434.505.
- 14.71 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-
10 amide), APCI-(MS+1) 510.448.
- 14.72 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide APCI-(MS+1)
398.476.
- 14.73 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide APCI-(MS+1)
398.476. Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dichloro-benzylamide),
15 APCI-(MS+1) 484.18.
- 14.74 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-ethoxy-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 310.364.
- 14.75 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 532.246.
- 20 14.76 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 376.43.
- 14.77 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide], APCI-
(MS+1) 386.51.
- 14.78 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-
25 amide), APCI-(MS+1) 512.579.
- 14.79 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide),
APCI-(MS+1) 452.527.
- 14.80 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dichloro-benzylamide), APCI-
(MS+1) 484.18.
- 30

The invention compounds of Formula I have been evaluated in standard assays for their ability to inhibit the catalytic activity of various MMP enzymes. The assays used to evaluate the biological activity of the invention compounds are

52
51

-38-

well known and routinely used by those skilled in the study of MMP inhibitors and their use to treat clinical conditions.

5 The assays measure the amount by which a test compound reduces the hydrolysis of a thiopeptolide substrate catalyzed by a matrix metalloproteinase enzyme. Such assays are described in detail by Ye et al., in *Biochemistry*, 1992;31(45):11231-11235, which is incorporated herein by reference.

10 Thiopeptolide substrates show virtually no decomposition or hydrolysis at or below neutral pH in the absence of a matrix metalloproteinase enzyme. A typical thiopeptolide substrate commonly utilized for assays is Ac-Pro-Leu-Gly-thioester-Leu-Leu-Gly-OEt. A 100- μ L assay mixture will contain 50 mM of N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid buffer ("HEPES") at pH 7.0, 10 mM CaCl_2 , 100 μ M thiopeptolide substrate, and 1 mM 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB). The thiopeptolide substrate concentration may be varied from, for example, 10 to 800 μ M to obtain K_m and K_{cat} values. The change in
15 absorbance at 405 nm is monitored on a Thermo Max microplate reader (Molecular Devices, Menlo Park, CA) at room temperature (22°C). The calculation of the amount of hydrolysis of the thiopeptolide substrate is based on $E_{412} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ for the DTNB-derived product 3-carboxy-4-nitrothiophenoxide. Assays are carried out with and without matrix
20 metalloproteinase inhibitor compounds, and the amount of hydrolysis is compared for a determination of inhibitory activity of the test compounds.

25 Representative compounds have been evaluated for their ability to inhibit various matrix metalloproteinase enzymes. The results are summarized in Tables 1 and 2 below. Table 1 below presents inhibitory activity for compounds from various classes. Table 2 summarizes the data for the compounds that were prepared according to the combinatorial protocol described in Example 14. In the tables, MMP-1 refers to full-length interstitial collagenase; MMP-3 refers to the catalytic domain of stromelysin-1; MMP-13 refers to the catalytic domain of collagenase 3. Test compounds were evaluated at various concentrations to
30 determine their respective IC_{50} values. In Tables 1 and 2, the IC_{50} values are the nanomolar and micromolar concentrations, respectively, of compound required to cause a 50% inhibition of the hydrolytic activity of the respective enzyme.

53
52

TABLE 1

Example No.	MMP-1 IC ₅₀ (nM)	MMP-3 IC ₅₀ (nM)	MMP-13 IC ₅₀ (nM)
1	Nt	Nt	35
2	Nt	Nt	100,000
3	Nt	Nt	30,000
4	Nt	Nt	230
5	Nt	Nt	470
6	Nt	Nt	8,700
7	30,000	100,000	2,300
8	Nt	Nt	14
9	Nt	Nt	100,000

Nt = Not tested.

TABLE 2

Compound by Example Number With Corresponding IC₅₀ Data

Example No.	MMP-13 IC ₅₀ CD/Human (μM)
14.1	0.038
14.2	0.033
14.3	100
14.4	0.3
14.5	0.29
14.6	30
14.7	100
14.8	0.13
14.9	0.18
14.10	100
14.11	100
14.12	30
14.13	100

48
53

-40-

Table 2 (cont'd)

Compound by Example Number With Corresponding IC50 Data

Example No.	IC50 CD/ Human (μ M)
14.14	100
14.15	100
14.16	100
14.17	100
14.18	100
14.19	30
14.20	100
14.21	30
14.22	30
14.23	30
14.24	100
14.25	0.074
14.26	100
14.27	100
14.28	100
14.29	100
14.30	100
14.31	100
14.32	2
14.33	100
14.34	100
14.35	0.31
14.36	100
14.37	0.26
14.38	100
14.39	0.28
14.40	100
14.41	100

15/54

-41-

Table 2 (cont'd)

Compound by Example Number With Corresponding IC50 Data

Example No.	IC50 CD/ Human (μ M)
14.42	0.04
14.43	100
14.44	70
14.45	100
14.46	30
14.47	30
14.48	100
14.49	100
14.50	84
14.51	100
14.52	100
14.53	100
14.54	1.5
14.55	100
14.56	100
14.57	34
14.58	100
14.59	100
14.60	13
14.61	30
14.62	88
14.63	100
14.64	100
14.65	30
14.66	30
14.67	4
14.68	100
14.69	100

46
55

Table 2 (cont'd)

Compound by Example Number With Corresponding IC50 Data

Example No.	IC50 CD/ Human (μM)
14.71	100
14.72	100
14.73	0.44
14.74	100
14.75	100
14.76	100
14.77	100
14.78	30
14.79	30
14.80	30

5 The foregoing data establish that the invention compounds of the invention are potent inhibitors of MMP enzymes and are especially useful due to their selective inhibition of MMP-13. Because of this potent and selective inhibitory activity, the invention compounds are especially useful to treat diseases mediated by the MMP enzymes, and particularly those mediated by MMP-13.

10 Administration of an invention compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a mammal to treat the diseases mediated by MMP enzymes is preferably, although not necessarily, accomplished by administering the compound, or the salt thereof, in a pharmaceutical dosage form.

15 The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be

51
56

-43-

obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I. The active compound generally is present in a concentration of about 5% to about 95% by weight of the formulation.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances that may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid that is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from 5% or 10% to about 70% of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component, with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

38
57

-44-

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

5 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing, and thickening agents as desired.

10 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

15 Also included are solid form preparations that are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

20 The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

25 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 1 to 1000 mg, preferably 10 to 100 mg according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

30 In therapeutic use as agents to inhibit a matrix metalloproteinase enzyme for the treatment of atherosclerotic plaque rupture, aortic aneurism, heart failure, restenosis, periodontal disease, corneal ulceration, cancer metastasis, tumor angiogenesis, arthritis, or other autoimmune or inflammatory disorders dependent upon breakdown of connective tissue, the compounds utilized in the

48
50

-45-

pharmaceutical method of this invention are administered at a dose that is effective to inhibit the hydrolytic activity of one or more matrix metalloproteinase enzymes. The initial dosage of about 1 mg/kg to about 100 mg/kg daily will be effective. A daily dose range of about 25 mg/kg to about 75 mg/kg is preferred.

5 The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages that are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased

10 by small increments until the optimum effect under the circumstance is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired. Typical dosages will be from about 0.1 mg/kg to about 500 mg/kg, and ideally about 25 mg/kg to about 250 mg/kg, such that it will be an amount that is effective to treat the particular disease being prevented or

15 controlled.

The following examples illustrate typical pharmaceutical compositions provided by the invention.

Composition Example 1

Tablet Formulation

Ingredient	Amount (mg)
Compound of Example 1	25
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	100

20 The pyridine amide of Example 1, lactose, and cornstarch (for mix) are blended to uniformity. The cornstarch (for paste) is suspended in 200 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is used to granulate the mixed powders. The wet granules are passed through a No. 8 hand screen and dried at

3059
30

-46-

80°C. The dry granules are lubricated with the 1% magnesium stearate and pressed into a tablet. Such tablets can be administered to a human from one to four times a day for treatment of atherosclerosis and arthritis.

Composition Example 2

5 Preparation for Oral Solution

Ingredient	Amount
Compound of Example 4	400 mg
Sorbitol solution (70% N.F.)	40 mL
Sodium benzoate	20 mg
Saccharin	5 mg
Red dye	10 mg
Cherry flavor	20 mg
Distilled water q.s.	100 mL

The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the pyridine amide of Example 4 is dissolved therein. The saccharin, sodium benzoate, flavor, and dye are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water. Each milliliter of syrup contains 4 mg of invention compound.

10 Composition Example 3

Parenteral Solution

15 In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is suspended 20 g of the compound of Example 9. After suspension is complete, the pH is adjusted to 6.5 with 1N sodium hydroxide, and the volume is made up to 1000 mL with water for injection. The formulation is sterilized, filled into 5.0-mL ampoules each containing 2.0 mL, and sealed under nitrogen.

20 As matrix metalloproteinase inhibitors, the compounds of the invention are useful as agents for the treatment of multiple sclerosis. They are also useful as agents for the treatment of atherosclerotic plaque rupture, restenosis, periodontal disease, corneal ulceration, treatment of burns, decubital ulcers, wound repair,

60

-47-

heart failure, cancer metastasis, tumor angiogenesis, arthritis, and other inflammatory disorders dependent upon tissue invasion by leukocytes.

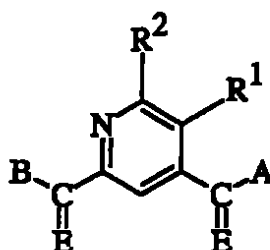
62
61

-48-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes in a mammal comprising administering an MMP inhibiting amount of a compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein:

R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN,
or CF₃;

E is independently O or S;

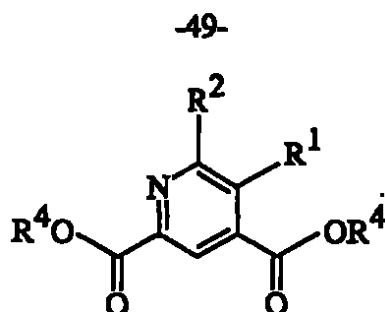
A and B independently are OR⁴ or NR⁴R⁵;

R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆
alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl, or R⁴
and R⁵ when taken together with the nitrogen to which they are
attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon
atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S,
or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

n is an integer from 0 to 6.

2. A method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes in a mammal comprising administering an MMP inhibiting amount of a compound of Formula II

183
62



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

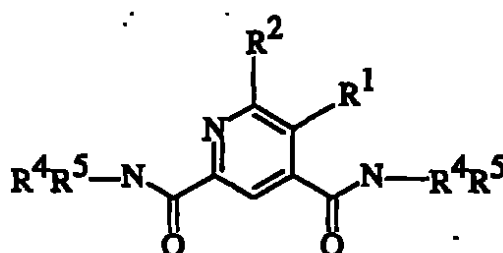
wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

5 NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and

each R^4 is independently H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl; or

A method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes in a mammal comprising administering an MMP inhibiting amount of a compound of Formula III

10



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

15 NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, wherein each CH_2 is optionally substituted by one or more C_1 - C_6 alkyl, or R^4 and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring containing

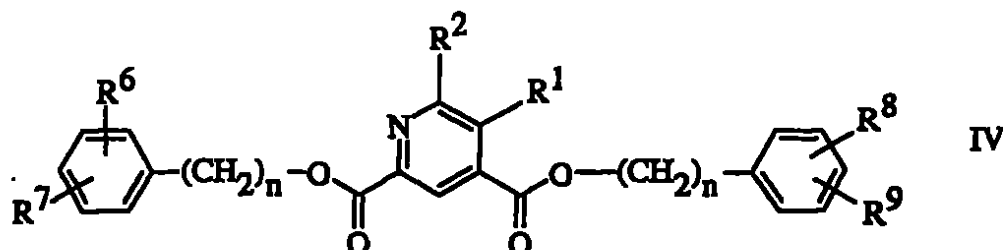
20

64
63

-50-

carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted; or

A method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes in a mammal comprising administering an MMP inhibiting amount of a compound of Formula IV



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

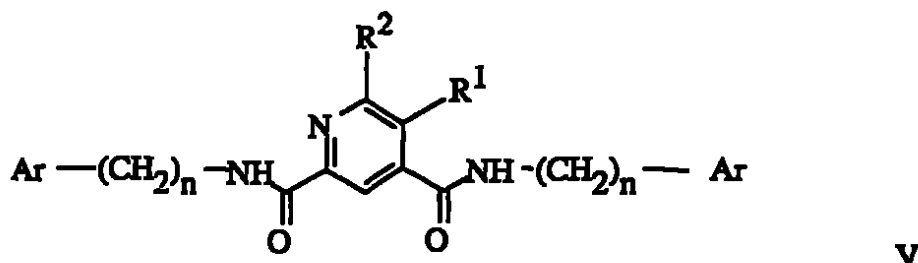
R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or CF₃;

and R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ independently are hydrogen, halo, C₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ alkoxy, nitro, or NH₂; or

A method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes in a mammal comprising administering an MMP inhibiting amount of a compound of Formula V



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,

C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN,

or CF₃;

63/64

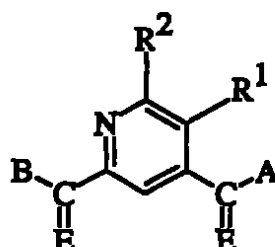
-51-

R^3 is H or C_1-C_6 alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

5 3. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1-C_6 alkyl,

10 C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN,
or CF_3 ;

E is independently O or S;

A and B independently are OR^4 or NR^4R^5 ;

R^4 and R^5 independently are H; C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6

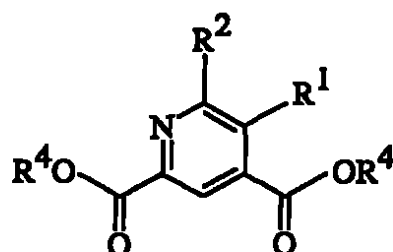
15 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, or R^4
and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are
attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon
atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S,
or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

20 n is an integer from 0 to 6.

4. A compound of Formula II

65

-52-



II

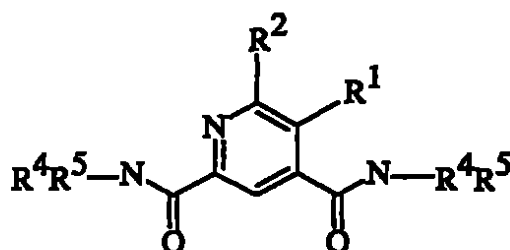
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

5 NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and

each R^4 is independently H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl; or

A compound of Formula III



III

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

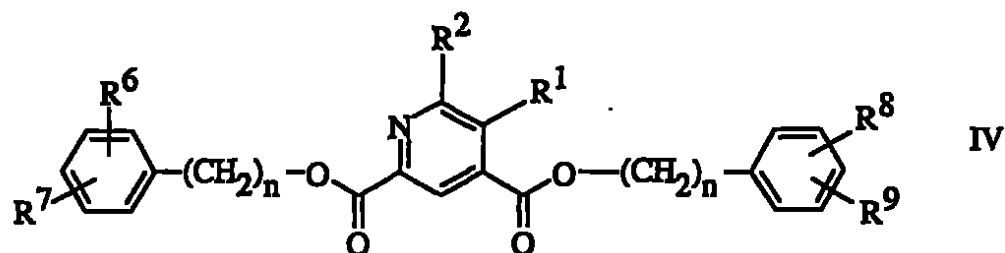
NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

15 R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl,

wherein each CH_2 is optionally substituted by one or more C_1 - C_6 alkyl, or R^4 and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from
20 O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted; or

-53-

A compound of Formula IV

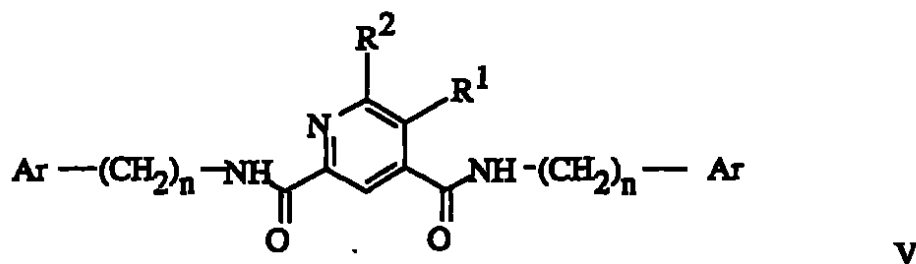


or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

- 5 R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 independently are hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, or NH_2 ; or

A compound of Formula V



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

- R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

15 R^3 is H or C_1 - C_6 alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

- 20 5. A compound selected from:

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide);

67

-54-

- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide);
Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide);
2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 5 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide);
 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-benzylamide);
 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-chloro-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 15 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (4-methoxy-benzylamide);
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);
- 20 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carbomethoxy-benzylamide), (3-methoxy-benzylamide);
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-pyridylmethylamide);
- 25 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (4-carboxy-benzylamide), (3-thiophenemethylamide);
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzooxadiazol-5-ylmethyl) amide, [(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 30 Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, (4-methoxy-benzylamide);

-55-

- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl) amide, (3-methoxy-benzylamide);
- Pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;
- 5 2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 2-Ethoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- 10 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide;
- 2-Methoxy-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-benzylamide;
- (3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid tert-butyl ester;
- (3,5-Bis-benzylcarbamoyl-pyridin-2-yloxy)-acetic acid;
- 15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dimethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-chloro-benzylamide);
- 20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-benzylamide;
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-p-tolyl-ethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methoxy-benzylamide);
- 25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-fluoro-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(benzyl-ethyl-amide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-{ [2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amide};
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-{ [2-(2-phenoxy-phenyl)-ethyl]-amide};
- 30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-phenyl-butyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-{ [2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide};

288

-56-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-chloro-phenyl)-ethyl]-amide);
- 5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(2,4-dimethyl-phenyl)-ethyl]-amide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-o-tolyl-ethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-ethyl-phenyl)-ethyl]-amide);
- 10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-phenyl-propyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1,2-diphenyl-ethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-dichloro-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(biphenyl-2-ylmethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4,5-trimethoxy-benzylamide);
- 15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dimethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dimethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(ethyl-pyridin-4-ylmethyl-amide);
- 20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-4-yl-ethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide];
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-4-ylmethyl)-amide];
- 25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,3-dimethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethyl-benzylamide);
- 30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-difluoromethoxy-benzylamide);

2/30

-57-

- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-difluoromethoxy-benzylamide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzylamide);
- 5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methoxy-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-ethoxy-phenyl)-ethyl]-amide);
- Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-chloro-4-fluoro-benzylamide);
- 10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2,4-difluoro-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-amino-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-methyl-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amide);
- 15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,3-diphenyl-propyl)-amide];
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amide];
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3,4-dimethoxy-phenyl)-amide];
- 20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-fluoro-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(3-imidazol-1-yl-propyl)-amide];
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-chloro-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-trifluoromethyl-benzylamide);
- 25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-methyl-benzylamide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-([2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-ethyl)-amide];
- 30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(pyridin-3-ylmethyl)-amide];
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(4-ethoxy-phenyl)-amide];
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(phenethyl-amide);
Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(thiophen-2-ylmethyl)-amide];

7/7

-58-

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(4-trifluoromethyl-benzylamide);

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amide];

5 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(2-amino-benzylamide);

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-naphthalen-1-yl-ethyl)-amide];

10 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-trifluoromethoxy-benzylamide);

15 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(1-phenyl-propyl)-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide];

20 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide;

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-indan-1-ylamide;

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,4-dichloro-benzylamide);

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-ethoxy-ethyl)-amide];

25 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide];

30 Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-[[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide];

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3,5-dichloro-benzylamide); and

23
22

-59-

2-Amino-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide].

- 5 6. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
- 10 7. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient;
- 15 A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- 20 A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
8. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
- 25 9. A method for inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal in need thereof an MMP-13 inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27/23

-60-

10. **A method for treating cancer, comprising administering to a patient having cancer and in need of treatment an anticancer effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or**
- 5 **A method for treating osteoarthritis, comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or**
- 10 **A method for treating rheumatoid arthritis, comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or**
- 15 **A method for treating inflammation, comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or**
- 20 **A method for treating heart failure, comprising administering to a patient in need of treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.**
11. **Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme; or**
- 25 **Use of a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme; or**
- 30 **Use of a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme; or**

-61-

Use of a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme; or

- 5 Use of a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme.

INHIBIDORES DE PIRIDINA DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ**CAMPO DE LA INVENCION**

5

Esta invención se refiere a derivados de piridina que inhiben las enzimas metaloproteinasas de la matriz y, así, son útiles para tratar enfermedades que resultan de la disgregación de tejidos tales como enfermedades del corazón, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide, aterosclerosis y osteoporosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Metaloproteinasas de la matriz (a las que a veces se alude como MMPs) son enzimas que se producen en la naturaleza encontradas en la mayoría de los mamíferos. La sobre-expresión y la activación de MMPs o un desequilibrio entre MMPs e inhibidores de MMPs han sido sugeridos como factores en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por la disgregación de la matriz extracelular o tejidos conjuntivos.

Estromelisina-1 y gelatinasa A son miembros de la familia de metaloproteinasas de la matriz (MMP). Otros miembros incluyen collagenasa de fibroblastos (MMP-1), collagenasa de neutrófilos (MMP-8), gelatinasa B (gelatinasa de 92 kDa) (MMP-9), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11), matrilisina (MMP-7), collagenasa 3 (MMP-13), enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), y otras metaloproteinasas de la matriz asociadas a la membrana recientemente descubiertas (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., y Seiki M., *Nature*, 1994; 370: 61-65). Estas enzimas han estado implicadas con un cierto número de enfermedades que resultan de una disgregación del tejido conjuntivo, incluidas enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, ulceración epidérmica de la

28/26

-2-

córnea y gástrica, aterosclerosis, proliferación neoíntima que conduce a restenosis y fallo del corazón isquémico, y metástasis de tumores. Se ha reconocido ahora que un método para evitar y tratar estas y otras enfermedades consiste en
5 inhibir las enzimas metaloproteinasas de la matriz, reduciendo y/o eliminando con ello la disgregación de tejidos conjuntivos que da como resultado los estados patológicos.

Existe un dominio de zinc catalítico en metaloproteinasas de la matriz, que es típicamente el punto focal para el
10 diseño de inhibidor. La modificación de sustratos introduciendo grupos quelantes de zinc ha generado potentes inhibidores tales como hidroxiamatos de péptidos y péptidos con contenido en tiol. Los hidroxiamatos de péptidos y los inhibidores endógenos naturales de MMPs (TIMPs) han sido
15 utilizados con éxito para tratar modelos de cáncer e inflamaciones con animales. Inhibidores de MMP también han sido utilizados para evitar y tratar el fallo cardíaco congestivo y otras enfermedades cardiovasculares, patente de Estados Unidos número 5.948.780.

20 Una limitación principal del uso de los inhibidores de MMP actualmente conocidos es su carencia de especificidad para cualquier enzima particular. Datos recientes han establecido que enzimas MMP específicas están asociadas con algunas enfermedades, pero no tienen ningún efecto aparente
25 sobre otras enfermedades. Las MMPs se clasifican generalmente en base a su especificidad por el sustrato; de hecho, la subfamilia de MMP-1, MMP-8 y MMP-13 de collagenasa escinde selectivamente los colágenos intersticiales nativos y, así, están asociadas únicamente con enfermedades ligadas a tejido
30 de colágeno intersticial de este tipo. Esto se evidencia por el reciente descubrimiento de que MMP-13 sola está sobre-expresada en carcinoma de mama, mientras que MMP-1 sola está sobre-expresada en carcinoma papilar (véase Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000; 122: 9648-9654).

35 Parece que existen unos pocos inhibidores selectivos de MMP-13 reseñados. Un compuesto nombrado WAY-170523 ha sido

7/57

reseñado por Chen et al., supra., 2000, y otros pocos compuestos están reseñados en la publicación de la solicitud internacional PCT número WO 01/63244 A1, en calidad de, según se afirma, inhibidores selectivos de MMP-13. Además, la
5 patente de Estados Unidos número 6.008.243 describe inhibidores de MMP-13. Sin embargo, ningún inhibidor selectivo o no selectivo de MMP-13 ha sido aprobado y comercializado para el tratamiento de cualquier enfermedad en cualquier mamífero. Por consiguiente, continúa la necesidad de encontrar nuevos
10 compuestos de bajo peso molecular que sean potentes y selectivos inhibidores de MMP y que tengan un índice terapéutico aceptable de toxicidad/potencia para hacerlos tratables para uso clínico en la prevención y el tratamiento de los estados patológicos asociados. Un objeto de esta invención
15 consiste en proporcionar un grupo de compuestos inhibidores de MMP-13 selectivos caracterizados por ser derivados de ácido isoftálico.

SUMARIO DE LA INVENCION

20

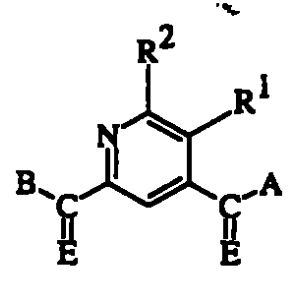
Esta invención proporciona un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de la matriz y, especialmente, MMP-13, utilizando un compuesto de piridina. La invención está dirigida, más particularmente, a un método para inhibir
25 enzimas MMP, que comprende administrar a un hospedante una cantidad inhibidora de MMP de un compuesto definido por la fórmula I

30

35

8020

5



I

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R^1 y R^2 , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo,
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo
15 C_2-C_6 , NO_2 , NR^4R^5 , CN o CF_3 ;

E es, independientemente, O o S ;

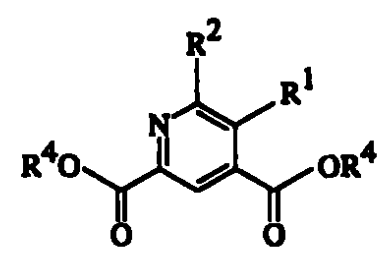
A y B , independientemente, son OR^4 o NR^4R^5 ;

R^4 y R^5 , independientemente, son H , alquilo C_1-C_6 , alquenilo
 C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $(CH_2)_n$ arilo, $(CH_2)_n$ cicloalquilo,
20 $(CH_2)_n$ heteroarilo, o R^4 y R^5 , cuando se toman junto con
el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de
3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que
contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de
 O , S o NH , y que, opcionalmente, está sustituido o no
25 sustituido;

n es un número entero de 0 a 6.

Un método preferido para inhibir enzimas MMP en un
hospedante comprende administrar un compuesto de fórmula II

30



II

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

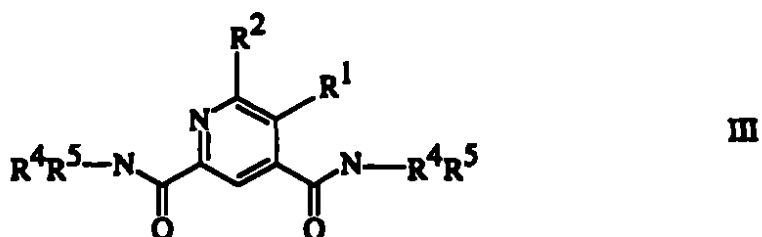
81
79

R¹ y R² son como se definen antes y cada R⁴, independiente-
mente, es como se define antes.

Otro método preferido para inhibir enzimas MMP comprende
administrar un compuesto de fórmula III

5

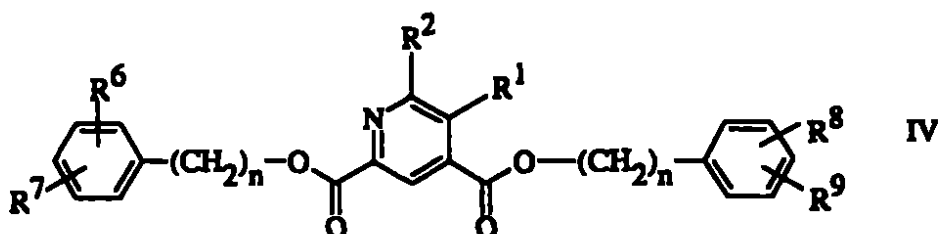
10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
R¹ y R² son como se definen antes y cada R⁴ y R⁵, independien-
15 temente, son como se definen antes.

Un método especialmente preferido comprende administrar
inhibidores de MMP que tienen la fórmula IV

20



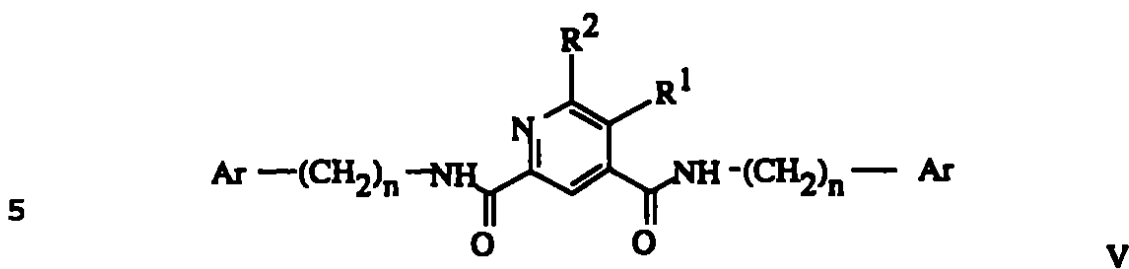
25

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde
n, R¹ y R² son como se definen antes y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹,
independientemente, son hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆,
alcoxi C₁-C₆, nitro o NH₂.

30 Todavía otro método preferido comprende administrar un
inhibidor de MMP de la fórmula V

35

8280



o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n,
R¹ y R² son como se definen antes y cada Ar, indepen-
10 dientemente, es arilo o Het, en donde arilo es fenilo o
fenilo sustituido, y Het es un grupo heteroarilo no
sustituido o sustituido.

Se proporcionan compuestos de las fórmulas I, II, III,
IV y V como una realización adicional de esta invención.
15 Compuestos preferidos son amidas de fórmula I, en donde uno
o los dos de A y B es NR⁴R⁵. Compuestos de la invención más
preferidos se seleccionan de:

- (4-cloro-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-
amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- 20 (4-carboxi-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-
amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (4-metoxi-bencilamida) de ácido
piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de ácido
25 piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carbometoxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de
ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (3-piridilmetilamida) de ácido
piridina-3,5-dicarboxílico;
- 30 (4-carboxi-bencilamida), (3-tiofenemetilamida) de ácido
piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodio-
xol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzooxadiazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodio-
35 xol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (4-metoxi-bencil-

82/01

- amida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (3-metoxi-bencil-
amida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
éster bis-(1,3-benzodioxol-5-ilmetílico) de ácido
5 piridina-3,5-dicarboxílico;
bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-
metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-
etoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
10 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-
amino-piridina-3,5-dicarboxílico; y
bis-bencilamida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-
3,5-dicarboxílico,
bis-bencilamida del ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarbo-
15 xílico,
éster terc.-butílico del ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-
piridin-2-iloxi)-acético,
ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético,
bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicar-
20 boxílico,
bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridi-
na-2,4-dicarboxílico,
bis-(2,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
25 bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarbo-
xílico,
bis-bencilamida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
30 bis-[(2-p-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(3-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
35 dicarboxílico,
bis-(bencil-etil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarbo-

85
02

xfílico,
bis-{ [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido
piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-{ [2-(2-fenoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
5 2,4-dicarboxílico,
bis-[(4-fenil-butil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicar-
boxílico,
bis-{ [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
10 bis-{ [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
bis-{ [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
bis-{ [2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-amida} de ácido piri-
15 dina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(2-o-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-{ [2-(4-etil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
20 bis-[(2-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-[(1,2-difenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(2,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
25 dicarboxílico,
bis-[(bifenil-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(3,4,5-trimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
30 bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarb -
xílico,
bis-(3,5-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(3,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
35 dicarboxílico,
bis-(etil-piridin-4-ilmetil-amida) de ácido piridina-

- 2,4-dicarboxílico,
bis-[(2-piridin-4-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(2-piridin-3-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
5 bis-[[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(piridin-4-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
10 bis-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2,3-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-15 2,4-dicarboxílico,
bis-(2-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(3-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
20 bis-(2-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
25 bis-[[2-(3-etoxi-fenil)-etil]-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(3-cloro-4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
30 bis-(2,4-difluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(4-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
35 bis-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida] de ácido

26
81

- piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(3,3-difenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(1-metil-3-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-
5 2,4-dicarboxílico,
bis-[(3,4-dimetoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
10 bis-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(2-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-
15 2,4-dicarboxílico,
bis-(4-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-{[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
20 bis-[(1-fenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(piridin-3-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(4-etoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
25 bis-(fenetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(tiofen-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-(4-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-
30 2,4-dicarboxílico,
bis-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-{[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
35 bis-(2-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

8/5
03

bis-[(1-naftalen-1-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

5 bis-(3-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

10 bis-[(1-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

15 bis-indan-1-il-amida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(3,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

20 bis-[(2-etoxi-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(2-piridin-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

25 bis-[(2-tiofen-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

30 bis-{[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico; y

bis-(3,5-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico.

Una realización adicional de esta invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de
35 fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuti-

88
06

camente aceptable. Composiciones preferidas comprenden un compuesto de fórmula II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una composición más preferida comprende un compuesto seleccionado de:

- 5 (4-cloro-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (4-carboxi-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (4-carboxi-bencilamida), (4-metoxi-bencilamida) de ácido
10 piridina-3,5-dicarboxílico;
 (4-carboxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (4-carbometoxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
15 (4-carboxi-bencilamida), (3-piridilmetilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (4-carboxi-bencilamida), (3-tiofenemetilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
20 (2,1,3-benzooxadiazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
25 (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 éster bis-(1,3-benzodioxol-5-ilmetílico) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-
30 metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-etoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-amino-piridina-3,5-dicarboxílico; y
35 bis-bencilamida de ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarb xílico,

- bis-bencilamida de ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico,
- éster terc.-butílico del ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético,
- 5 ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético,
- bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 10 bis-(2,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-bencilamida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 15 bis-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(2-p-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 20 bis-(3-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(bencil-etil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 25 bis-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-{[2-(2-fenoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(4-fenil-butil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 30 bis-{[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-{[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 35 bis-{[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

- bis-{[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-amida} de ácido piri-
dina-2,4-dicarboxílico,
bis-[(2-o-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
5 bis-{[2-(4-etil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
bis-[(2-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-[(1,2-difenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
10 dicarboxílico,
bis-(2,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-[(bifenil-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
15 bis-(3,4,5-trimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarbo-
xílico,
bis-(3,5-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
20 dicarboxílico,
bis-(3,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(etil-piridin-4-ilmetil-amida) de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico,
25 bis-[(2-piridin-4-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-[(2-piridin-3-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-{[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
30 2,4-dicarboxílico,
bis-[(piridin-4-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,
bis-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamida) de ácido piri-
dina-2,4-dicarboxílico,
35 bis-(2,3-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico,

OK
89

bis-(3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

5 bis-(3-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

10 bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(3-etoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

15 bis-(3-cloro-4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2,4-difluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

20 bis-(4-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

25 bis-[(3,3-difenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(1-metil-3-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

30 bis-[(3,4-dimetoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(2-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

35 bis-(2-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

92/90

- bis-(2-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(4-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 5 bis-{[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(1-fenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(piridin-3-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 10 bis-[(4-etoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(fenetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(tiofen-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 15 bis-(4-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 20 bis-{[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(2-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(1-naftalen-1-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 25 bis-{[2-(4-hidroxifenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-(3-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 30 bis-{[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-[(1-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- bis-{[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,
- 35 bis-{[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida} de ácido

piridina-2,4-dicarboxílico,
bis-indan-1-il-amida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-(3,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(2-etoxi-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(2-piridin-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-[(2-tiofen-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico,

bis-{[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico; y

bis-(3,5-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico.

Una realización adicional es un método para tratar una enfermedad mediada por una enzima MMP-13, que comprende administrar a un paciente que sufre una enfermedad de este tipo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un método preferido utiliza un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno o los dos de A y B es NR⁴R⁵.

Un método de tratamiento preferido adicional de acuerdo con esta invención es el tratamiento de una enfermedad seleccionada del cáncer, especialmente carcinoma de mama, inflamación y fallo cardíaco, que comprende administrar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Enfermedades específicas a tratar de acuerdo con esta invención incluyen osteoartritis y artritis reumatoide.

Una realización adicional es el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

6422

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima MMP-13. Se prefiere el uso de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno o los dos de A y B es NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ son como se define antes. También se prefiere el uso de un compuesto de fórmula II, III, IV o V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10

Los compuestos a utilizar en el método de inhibir enzimas MMP proporcionado por esta invención son los definidos por la fórmula I. En la fórmula I, R¹ a R⁹ incluyen grupos "alquilo C₁-C₆". Éstos son cadenas de carbonos lineales y ramificadas que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de este tipo incluyen metilo, etilo, isopropilo, terc.-butilo, neopentilo y n-hexilo. Si se desea, los grupos alquilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos tales como hidroxilo, amino, alquilo, arilo y dialquil-amino, halo, trifluorometilo, carboxi, nitro y ciano.

"Alquenilo" significa radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace, e incluye etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo y similares.

25 "Alquinilo" significa radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace, e incluye etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbilo monocíclico o policíclico tal como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo y ciclopentilo. Grupos de este tipo pueden estar sustituidos con grupos tales como hidroxilo, ceto y similares. Grupos cicloalquilo también pueden estar fusionados por dos puntos de fijación a otros grupos tales como grupos arilo y heteroarilo. Se incluyen

453
a3

también anillos en los que 1 a 3 heteroátomos reemplazan a carbonos. Grupos de este tipo se denominan "heterociclilo", lo que significa un grupo cicloalquilo que porta también al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o NR², siendo
5 ejemplos oxiraniilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano y morfolina.

"Alcoxi" se refiere a los grupos alquilo mencionados anteriormente unidos a través de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, terc.-butoxi y
10 similares. Además, alcoxi se refiere a poliéteres tales como -O-(CH₂)_n-O-CH₃ y similares.

"Acilo" significa un grupo R que es un grupo alquilo o arilo (Ar) unido a través de un grupo carbonilo, es decir R-C(O)-, en donde R es alquilo o arilo. Por ejemplo, acilo
15 incluye un alcanofilo C₁-C₆, incluido alcanofilo sustituido, en donde la parte de alquilo puede estar sustituida con NR⁴R⁵ o un grupo carboxílico o heterocíclico. Grupos acilo típicos incluyen acetilo, benzoilo, isonicotinoilo y similares.

Los grupos alquilo, alqueniilo, alcoxi y alquiniilo antes
20 descritos están opcionalmente sustituidos, preferiblemente, con 1 a 3 grupos seleccionados de NR⁴R⁵, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, tioalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, acilo, halo, nitrilo, cicloalquilo y un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un
25 anillo heterocíclico que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, nitrógeno sustituido, oxígeno y azufre. "Nitrógeno sustituido" significa nitrógeno que porta alquilo C₁-C₆ o (CH₂)_nPh, en que n es 1, 2 ó 3. También queda abarcada la sustitución perhalo y polihalo.

30 Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen 2-aminoetilo, acetilmetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-di-
etilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxycarbonilmetilo, 3-fenilbutilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidro-
xipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, 3-ciclopropilpro-
35 pilo, pentafluoroetilo, 3-morfolinopropilo, piperazinilmetilo, 4-benzoilbutilo y 2-(4-metilpiperazinil)etilo.

9/99

Ejemplos de grupos alquínilo sustituidos incluyen 2-metoxietinilo, 2-benzoiletinilo, 2-etilsulfaniletinilo, 4-(1-piperazinil)-3-(butinilo), 3-fenil-5-hexinilo, 3-dietilamino-3-butinilo, 4-cloro-3-butinilo, 4-ciclobutil-4-hexenilo y
5 similares.

Grupos alcoxi sustituidos típicos incluyen aminometoxi, acetoximetoxi, trifluorometoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-etoxycarboniletoxi, 3-hidroxipropoxi, 6-carboxihexíloxi y similares.

10 Además, ejemplos de grupos alquilo, alquénilo y alquínilo sustituidos incluyen dimetilaminometilo, carboximetilo, 4-dimetilamino-3-buten-1-ilo, 5-etilmetilamino-3-pentin-1-ilo, 4-morfolinobutilo, 4-tetrahidropiridinilbutilo, 3-imidazolidin-1-ilpropilo, 4-tetrahidrotiazol-3-il-butilo, fenilmetilo,
15 3-clorofenilmetilo y similares.

Los términos "Ar" y "arilo" se refieren a grupos aromáticos no sustituidos y sustituidos. Grupos heteroarilo (Het) tienen de 4 a 9 átomos del anillo, de los cuales 1 a 4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O,
20 S y N. Grupos heteroarilo preferidos tienen 1 ó 2 heteroátomos en un anillo aromático de 5 ó 6 miembros. Sistemas de anillo aromático monocíclicos y bicíclicos están incluidos en la definición de arilo y heteroarilo. Grupos sustituyentes preferidos incluyen alquilo, alcoxi, ariloxi, halo, amino,
25 alquilamino, dialquilamino, CN, CF₃, tioalquilo, acilo e hidroxí. Grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen fenilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, piridilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etilbenzotienilo, furanilo, 3,4-dietilfuranilo, naftilo, 4,7-dicloronaftilo,
30 morfolinilo, indolilo, benzotriazolilo, indazolilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, metilendioxifenilo, benzo-2,1,3-tiadiazol, benzo-2,1,3-oxadiazol y similares.

Grupos Ar preferidos son fenilo y fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 grupos independientemente seleccionados del grupo
35 que consiste en alquilo, alcoxi, tio, tioalquilo, halo, hidroxí, -COOR', trifluorometilo, nitro, amino de la fórmula

995

-NR⁴R⁵ y T(CH₂)_mQR⁴ o T(CH₂)_mCO₂R⁴, en donde m es 1 a 6, T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵ o CR⁴R⁵, Q es O, S, NR⁵, N(O)R⁵ o NR⁵R⁵, en donde R⁴ y R⁵ son como se describen anteriormente y R⁷ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo metilo, 5 tricloroetilo, difenilmetilo y similares. Los grupos alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos como se define anteriormente. Por ejemplo, grupos típicos son carboxialquilo, alcoxi-carbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi y alcoxialquilo. Grupos arilo sustituidos típicos incluyen 2,6-diclorofe- 10 nilo, 3-hidroxifenilo, 1,3-benzodioxolilo, 4-dimetilaminofenilo, 2,4,6-trietoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-metiltiofenilo y 3,5-dinitrofenilo.

Ejemplos de grupos NR⁴R⁵ incluyen amino, metilamino, di- 15 -isopropilamino, acetilamino, propionilamino, 3-aminopropilamino, 3-etilaminobutilamino, 3-di-n-propilamino-propilamino, 4-dietilaminobutilamino y 3-carboxipropionilamino. R⁴ y R⁵ se pueden tomar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo con 3 a 7 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitróge- 20 no, nitrógeno sustituido, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos NR⁴R⁵ cíclicos de este tipo incluyen pirrolidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-bencilpiperazinilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, morfolinilo y similares.

25 "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

La expresión "que comprende", que es sinónima a las expresiones "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusiva o de extremos abiertos y no excluye elementos adicionales no reseñados ni etapas del método a 30 partir del alcance de la invención que se describe después de la expresión.

La frase "consistente en" es de extremos cerrados y excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la descripción de la invención que sigue a la frase.

35 La frase "que consiste esencialmente en" limita el alcance de la invención que sigue a los elementos, etapas o

4706

ingredientes especificados, y a los elementos, etapas o ingredientes adicionales que no afectan materialmente a las características básicas y nuevas de la invención.

El término "paciente" significa un mamífero. Pacientes
5 preferidos incluyen seres humanos, gatos, perros, vacas, caballos, cerdos y ovejas.

El término "animal" significa un mamífero. Animales preferidos incluyen seres humanos, ratas, ratones, cobayas, conejos, monos, gatos, perros, vacas, caballos, cerdos y
10 ovejas.

Las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" son sinónimas a menos que se indique de otro modo, y significan una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para mejorar el estado, enfermedad o trastorno que está siendo tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz, así como de otros factores relacionados con la administración eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que necesita tratamiento, incluidas formas de dosificación, vías
15 de administración y frecuencia de dosificación, pueden depender de las particularidades del estado con el que se tope, incluido el paciente y el estado que esté siendo tratado, la gravedad del estado en un paciente particular, el compuesto particular que está siendo empleado, la vía
20 particular de administración que está siendo empleada, la frecuencia de dosificación y la formulación particular que está siendo empleada. La determinación de un régimen de tratamiento terapéuticamente eficaz para un paciente está dentro del nivel de un experto ordinario en la técnica médica
25 o veterinaria. En el uso clínico, una cantidad eficaz puede ser la cantidad que es la recomendada por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente.

La frase "mezclado" o "en mezcla" significa que los
35 ingredientes, así mezclados, comprenden una mezcla heterogénea u homogénea. Se prefiere una mezcla homogénea.

gga

Las frases "preparación farmacéutica" y "preparación" son sinónimas a menos que se indique de otro modo, e incluyen la formulación del compuesto activo con un material encapsulante en calidad de vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo que, así, está asociado con el mismo. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Preparaciones farmacéuticas se describen plenamente en lo que sigue.

La frase "cantidad eficaz anticancerígena" significa una cantidad del compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir, detener o provocar la regresión del cáncer que está siendo tratado en un paciente o población de pacientes particular. Por ejemplo, en seres humanos u otros mamíferos, una cantidad eficaz anticancerígena se puede determinar experimentalmente en un laboratorio o disposición clínica, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente, para el cáncer particular y los pacientes que están siendo tratados.

La frase "cantidad inhibidora de MMP-13" significa una cantidad de compuesto de la invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables suficiente para inhibir una metaloproteinasa-13 de la matriz de la enzima que incluye una de sus formas truncadas, incluido un dominio catalítico de la misma, en un animal o población animal particular. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad inhibidora de MMP-13 se puede determinar experimentalmente en un laboratorio o disposición clínica, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos o un agencia extranjera equivalente para la enzima MMP-13 particular y el paciente que está siendo tratado.

Debería apreciarse que las metaloproteinasas de la matriz incluyen las siguientes enzimas:

MMP-1, también conocida como colagenasa intersticial,

10098

- colagenasa-1 o colagenasa de tipo fibroblasto;
MMP-2, también conocida como gelatinasa A o colagenasa
tipo IV de 72 kDa;
MMP-3, también conocida como estromelisinina o estromeli-
sina-1;
MMP-7, también conocida como matrilisina o PUMP-1;
MMP-8, también conocida como colagenasa-2, colagenasa
de neutrófilos o colagenasa de tipo polimorfonu-
clear ("tipo PMN");
MMP-9, también conocida como gelatinasa B o colagenasa
tipo IV de 92 kDa;
MMP-10, también conocida como estromelisinina-2;
MMP-11, también conocida como estromelisinina-3;
MMP-12, también conocida como metaloelastasa;
MMP-13, también conocida como colagenasa-3;
MMP-14, también conocida como ("MT") 1-MMP o MT1-MMP de
tipo membrana;
MMP-15, también conocida como MT2-MMP;
MMP-16, también conocida como MT3-MMP;
MMP-17, también conocida como MT4-MMP;
MMP-18; y
MMP-19.

Se conocen otras MMPs, incluida MMP-26, que también se
conoce como matrilisina-2.

- Un aspecto de la presente invención es un compuesto de
fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
que es un inhibidor selectivo de la enzima MMP-13. Un
inhibidor selectivo de MMP-13, tal como se utiliza en la
presente invención, es un compuesto que es ≥ 5 veces más
potente *in vitro* frente a MMP-13 que frente a al menos otra
enzima metaloproteínasa de la matriz tal como, por ejemplo,
MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9 o MMP-14, o frente
a alfa-convertasa del factor de necrosis de tumores ("TACE").
Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto
que es un inhibidor selectivo de MMP-13 frente a MMP-1.

Todavía otros aspectos de la presente invención son com-

10/9/99

puestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores selectivos de MMP-13 frente a otras 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 enzimas MMP, o frente a TACE y otras 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 enzimas MMP. Otros aspectos de la presente invención son compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son ≥ 10 veces, ≥ 20 veces, ≥ 50 veces, ≥ 100 veces o ≥ 1000 veces más potentes frente a MMP-13 que frente al menos una de cualquier otra enzima MMP o TACE.

10 Debería apreciarse que la determinación de formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración adecuadas está dentro del nivel de conocimiento ordinario en la técnica farmacéutica y médica, y se describe a continuación.

15 El término "CI₅₀" significa la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir la actividad de una diana biológica, tal como un receptor o enzima, en un 50%.

La frase "dominio catalítico" significa el dominio que contiene un catión zinc catalítico de la enzima MMP, en donde la enzima MMP contiene 2 o más dominios. Un dominio catalítico incluye formas truncadas del mismo que conservan al menos algo de la actividad catalítica de MMP-13 o MMP-13CD. Por ejemplo, se ha reseñado que las colagenasas, de las que MMP-13 es un miembro, contienen un dominio de péptido señal, un dominio de propéptido, un dominio catalítico y un dominio similar a hemopexina (Ye Qi-Zhuang, Hupe D., Johnson L., *Current Medicinal Chemistry*, 1996: 3: 407-418).

La frase "un método para inhibir MMP-13" incluye métodos para inhibir MMP-13 de longitud completa, formas truncadas de la misma que conservan una actividad catalítica, incluidas formas que contienen el dominio catalítico de MMP-13, así como el dominio catalítico de MMP-13 sola, y formas truncadas del dominio catalítico de MMP-13 que conservan al menos una cierta actividad catalítica.

35 Debería apreciarse que se ha demostrado previamente (Ye Qi-Zhuang, et al., 1996, supra) que una actividad inhibidora

100

frente a un dominio catalítico de una MMP es predictiva de la actividad inhibidora frente a la respectiva enzima de longitud completa.

5 Los compuestos a utilizar en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluidas formas hidratadas, son equivalentes a formas no solvatadas y pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden tener centros quirales y, así, pueden existir como mezclas racémicas y enantiómeros individuales. Todas las formas isómeras de este tipo se pueden utilizar en el método de esta invención y se proporcionan como compuestos nuevos.

15 Los compuestos de la invención son capaces de formar adicionalmente tanto formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden sales, incluidas pero no limitadas a sales por adición de ácidos y/o sales de bases, disolventes y N-óxidos de un compuesto de la invención. Esta invención
20 proporciona también formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable. Todas estas formas se pueden utilizar en el método de la presente invención.

25 Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos tales
30 como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Sales de este tipo incluyen, así, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito,
35 nitrato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, ace-

107/01

tato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, 5 citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galactouronato, y similares; véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Of Pharmaceutical Science*, 1977; 66:1-19.

10 Las sales por adición de ácidos de los compuestos de carácter básico se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de una manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal 15 con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre difieren de sus respectivas formas salinas de alguna manera en determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares pero, por lo demás, las sales son equivalentes a sus respec- 20 tivas bases libres para los fines de la presente invención.

Sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, 25 potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuados son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína; véase, por ejemplo, Berge et al., supra, 1977.

Las sales por adición de bases de compuestos de carácter 30 ácido se preparan poniendo en contacto la forma ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de una manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. 35 Las formas de ácido libre difieren de sus respectivas formas de sal en cierta medida en determinadas propiedades físicas

10A
102

tales como la solubilidad en disolventes polares pero, por lo demás, las sales son equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular y administrar en una amplia diversidad de formas de dosificación orales y parenterales, incluidas la administración transdermal y rectal. Todo lo que se requiere es que un inhibidor de MMP se administre a un mamífero que padece una enfermedad en una cantidad eficaz, que es la cantidad requerida para provocar una mejora en la enfermedad y/o en los síntomas asociados con tal enfermedad. Se reconocerá por los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, en calidad de componente activo, un compuesto de la invención o una correspondiente sal farmacéuticamente aceptable o solvato de un compuesto de la invención.

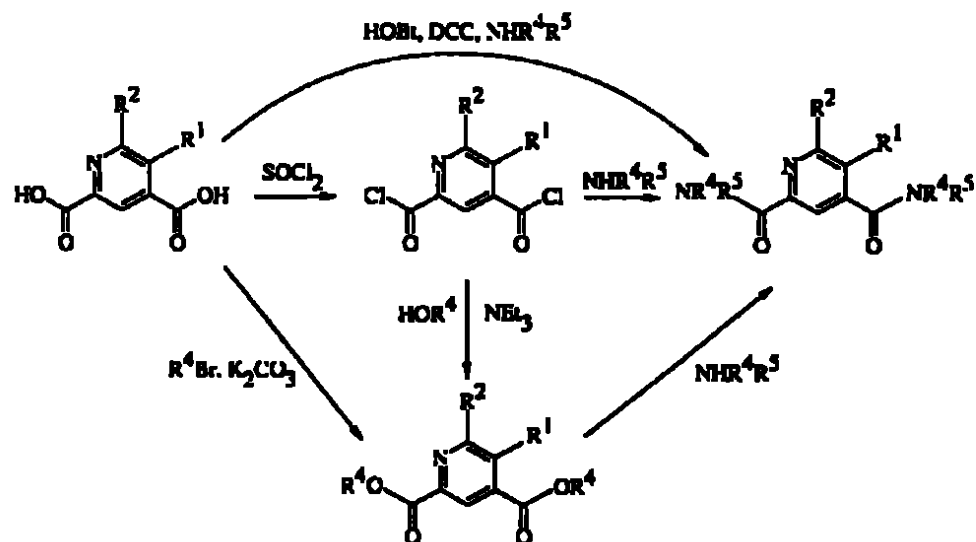
Los compuestos de la invención se preparan por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la Química Orgánica. Los compuestos de la invención se preparan utilizando materiales de partida comercialmente disponibles o reaccionantes que se preparan fácilmente mediante técnicas de síntesis orgánica convencionales. Una síntesis típica de los compuestos de la invención de la fórmula I se muestra en el Esquema 1 que figura a continuación. La primera etapa en el Esquema 1 comprende hacer reaccionar un diácido con un reactivo de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente no prótico tal como diclorometano (DCM) para dar el cloruro de diácido. Este cloruro de ácido se puede hacer reaccionar entonces con una amina, NHR^5 , en exceso o con una base orgánica tal como trietilamina, para dar una bis-amida de fórmula I. Alternativamente, el cloruro de ácido se puede hacer reaccionar con un alcohol, R^4OH , en un disolvente no prótico tal como diclorometano junto con una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina o carbonato de potasio para dar un bis-éster de fórmula I. En algunas circunstancias, el bis-éster se puede hacer

- reaccionar con una amina, NHR^4R^5 , a temperaturas elevadas para dar una bis-amida de fórmula I. El diácido se puede hacer reaccionar también con un haluro de alquilo en un disolvente no prótico que contiene una base orgánica o inorgánica para
- 5 dar un bis-éster de fórmula I. Una tercera secuencia implica la reacción del diácido con hidroxibenzotriazol, HOBT, y dicitclohexilcarbodiimida, DCC, y una amina, NHR^4R^5 , en un disolvente tal como dimetilformamida, DMF, o diclorometano para dar una bis-amida de fórmula I.
- 10 Compuestos de fórmula I se han sintetizado también utilizando técnicas combinatorias, Esquema 2. El cloruro de diácido se une a una resina tal como una resina de Marshall para dar un cloruro de ácido unido. A continuación, esto se hace reaccionar con una amina, NHR^4R^5 , en presencia de
- 15 trietilamina en un disolvente tal como DCM, para dar una amida unida a resina. Después, la resina se escinde por reacción con una amina, NHR^4R^5 , en dioxano en presencia de una base orgánica para dar una bis-amida de fórmula I, en donde cada uno de R^4 y R^5 son, independientemente, como se definen
- 20 antes.

106
104

- 30 -

Esquema 1



5

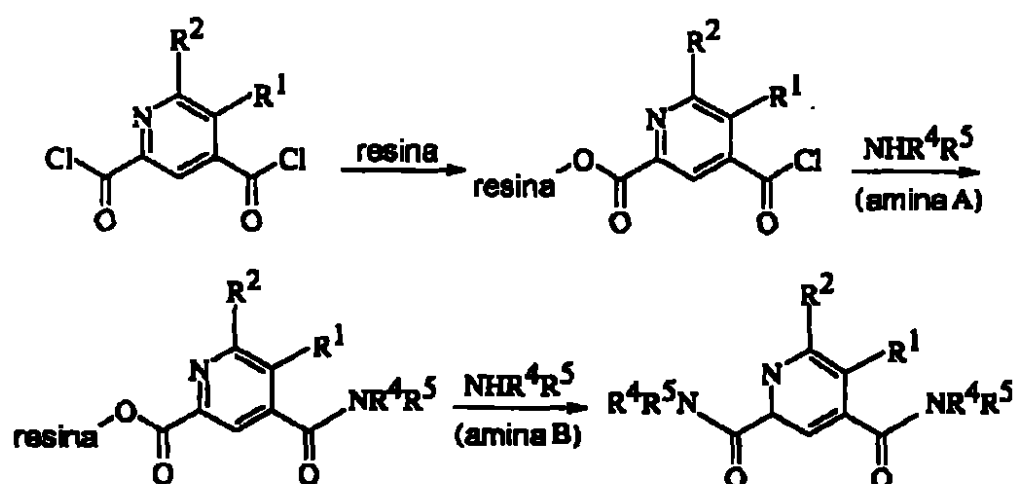
10

15

20

107
105

Esquema 2



Los siguientes ejemplos detallados ilustran adicionalmente la síntesis de compuestos de la fórmula I de la invención típicos. Los ejemplos son sólo representativos y no se han de considerar como limitantes de la invención en ningún aspecto.

EJEMPLO 1

Bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico

A una solución de ácido 2,4-piridina-dicarboxílico (1,0 g, 6,0 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,03 g, 15 mmol), 3-metoxi-bencilamina (1,53 ml, 12,0 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (2,88 g, 15 mmol). La solución se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente y luego se evaporó a presión reducida para dar un aceite. El aceite se repartió entre acetato de etilo caliente y agua caliente. A continuación, la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y, finalmente, salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar un aceite naranja. Éste

108
106

se purificó mediante cromatografía MPLC utilizando gel de sílice y 1:1 hexano:acetato de etilo. Las fracciones de aceite, que mediante cromatografía en capa fina (TLC) mostraron contener el producto principal, se reunieron, y el
5 producto se separó por evaporación a presión reducida para dar 1,85 g (76%) del compuesto del enunciado en forma de un aceite transparente. MS: $M+1 = 406,1$; microanálisis ($C_{23}H_{23}N_3O_4$): Calculado (Calc.): C = 68,13, H = 5,97, N = 10,36. Encontrado: C = 68,05, H = 5,97, N = 10,23.

10 Los Ejemplos 2-9 se prepararon siguiendo el mismo proceso general detallado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

Bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico; p.f. 224-225°C.
15

EJEMPLO 3

Bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico; p.f. 185-186°C.
20

EJEMPLO 4

Bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-metoxipiridina-3,5-dicarboxílico; MS: $M+1 = 464,1$; microanálisis ($C_{24}H_{21}N_3O_7 \cdot 0,52 H_2O$): calc.: C = 60,97, H = 4,70, N = 8,89.
25 Encontrado: C = 60,92, H = 4,33, N = 8,83.

EJEMPLO 5

Éster bis-(1,3-benzodioxol-5-ilmetílico) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico; p.f. 113-114°C.
30

EJEMPLO 6

Bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico; p.f. 224-225°C.

EJEMPLO 7

35 Bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-

10907

-3,5-dicarboxílico, p.f. 194-195°C.

EJEMPLO 8

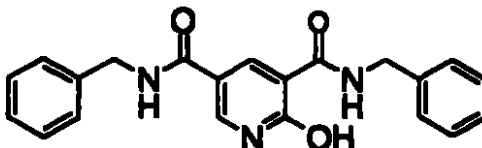
Bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-
5 2,4-dicarboxílico, MS: M+1 = 434,1; microanálisis
(C₂₃H₁₆N₂O₆·1,06 H₂O): calc.: C = 61,05, H = 4,70, N = 9,29.
Encontrado: C = 61,01, H = 4,64, N = 9,39.

EJEMPLO 9

10 Bis-(4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina 3,5-dicarboxíli-
co, p.f. 216-218°C.

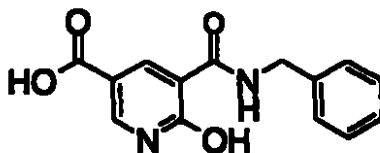
EJEMPLO 10

15 Bis-bencilamida de ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-
-dicarboxílico



20

a) Ácido 5-bencilcarbamoil-6-hidroxi-nicotínico



25

A una suspensión de éster metílico de ácido 5-bencil-
carbamoil-6-hidroxi-nicotínico en metanol (20 ml) se añadie-
ron 5,2 ml (5,2 mmol) de NaOH 1 N. La mezcla se calentó hasta
30 50°C y se agitó durante una noche. Se añadió NaOH 1 N
adicional (8,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo
durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar y se agitó durante
una noche. El metanol se separó mediante concentración a
presión reducida. El residuo resultante se disolvió en H₂O y
35 se extrajo con dietiléter. La capa acuosa se acidificó con
HCl 1 M y se filtró. El producto sólido se lavó con agua y se

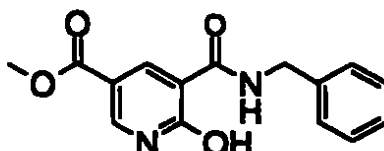
10,08

secó a presión reducida durante una noche a 55°C. 1,2 g (rendimiento de 85%). MS: m/z (APCI, AP+) 373,0 [M]⁺. CHN Análisis: calc.: C, 61,76; H, 4,44; N, 10,28. Encontrado: C, 61,41; H, 4,42; N, 9,98.

5

b) Éster metílico de ácido 5-bencilcarbamoyl-6-hidroxi-nicotínico

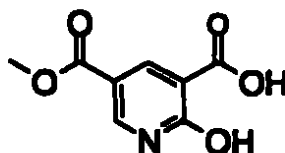
10



A una mezcla de éster metílico de ácido 2-hidroxi-
15 -piridina-3,5-dicarboxílico, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC·HCl 0,49 g, 2,6 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT 0,35 g, 2,6 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió bencilamina 0,27 g (2,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura
20 ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se filtró. El producto sólido se suspendió en acetato de etilo caliente para dar 0,17 g (rendimiento de 28%) del compuesto del enunciado. MS: m/z (APCI, AP+) 287 [M]⁺. CHN Análisis: C₁₅H₁₄N₂O₄·0,47 H₂O; calc.: C, 61,12; H, 5,11; N, 9,50. Encon-
25 trado: C, 61,17; H, 4,81; N, 9,71.

c) Éster 5-metílico de ácido 2-hidroxi-piridina-3,5-dicarboxílico

30



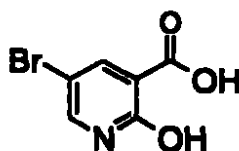
35

A una suspensión de 5,23 g (24,0 mmol) de ácido 5-bromo-2-hidroxi-nicotínico en 100 ml de metanol en un reactor de

acero inoxidable con camisa de Teflon de 300 centímetros cúbicos (cm³) se añadió trietilamina (16,6 mol), seguido de acetato de paladio (0,75 g, 3,31 mmol) y difenilfosfino-
 5 monóxido de carbono y luego se presurizó a 35 kg/cm². La mezcla se mantuvo a 100°C durante 39,5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró utilizando metanol como eluyente. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se
 10 repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se extrajo de nuevo una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas reunidas se acidificaron utilizando HCl concentrado. El sólido resultante se filtró, se lavó dos veces con agua, se
 15 suspendió en acetato de etilo caliente y se filtró. El producto se secó durante una noche en una estufa de vacío a 55°C. 2,8 g de 59% de rendimiento. MS: m/z (APCI, AP+) 198 [M]⁺. CHN Análisis: C, 48,74; H, 3,58; N, 7,10. Encontrado: C, 48,99; H, 3,45; N, 7,35.

20

d) Ácido 5-bromo-2-hidroxi-nicotínico



25

A una suspensión de 5,0 g (35,9 mmol) de ácido 2-hidroxi-nicotínico en 30 ml de ácido acético se añadieron gota a gota 7,5 g (46,7 mmol) de bromo. La mezcla se mantuvo
 30 a 70-80°C durante una noche. La mezcla se enfrió, y el ácido acético se separó a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) y el producto se filtró y se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido se secó en una estufa de vacío a 65°C durante 48 horas para proporcionar 6,1 g (rendimiento de 78%) del compuesto
 35 del enunciado. MS: m/z (APCI, AP+) 219,0 [M]⁺. CHN Análisis: calc.: C, 33,06; H, 1,85; N, 6,42. Encontrado: C, 32,91; H,

110

1,78; N, 6,23.

e) **Bis-bencilamida de ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico**

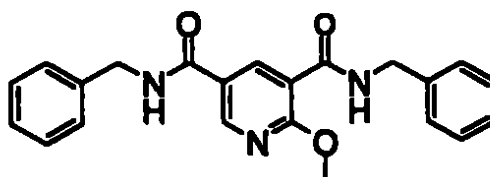
5 A una suspensión de ácido 5-bencilcarbamoil-6-hidroxi-nicotínico 1,0 (3,67 mmol), EDAC·HCl 0,84 g (4,4 mmol), HOBt 0,59 g (4,4 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añadió bencilamina 0,47 g (4,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la
10 mezcla de reacción se filtró. El producto sólido se suspendió a continuación en acetato de etilo caliente. 1,1 g (rendimiento de 81%). MS: m/z (APCI, AP+) 362,2 [M]⁺. CHN Análisis: Calc. C, 69,79; H, 5,30; N, 11,63. Encontrado: C, 69,49; H, 5,38; N, 11,64.

15

EJEMPLO 11

Bis-bencilamida de ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico

20

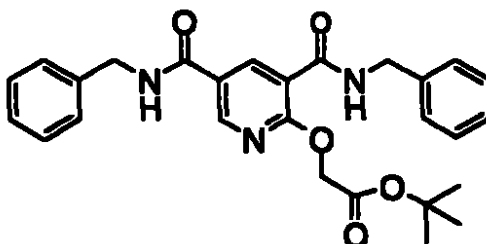


A una solución de 0,5 g (1,4 mmol) de bis-bencilamida de ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico en 10 ml
25 de N,N-dimetilformamida (DMF) se añadieron 0,25 g (1,9 mmol) de diisopropiletilamina, seguido de 0,19 g (1,4 mmol) de yodometano. La mezcla resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los
30 extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. El producto se cristalizó en acetato de etilo, proporcionando 0,24 g (rendimiento de 46%) del compuesto del enunciado. MS: m/z (APCI, AP+) 376,3 [M]⁺. CHN Análisis: calc.: C, 70,38; H, 5,64; N, 11,19. Encontrado: C, 70,05; H, 5,49; N, 10,89.
35

11/25

EJEMPLO 12

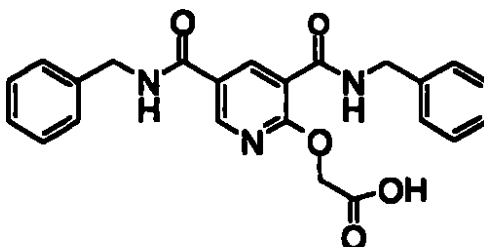
Éster terc.-butílico de ácido (3,5-bis-bencilcarbamoyl-piridin-2-iloxi)-acético



A una solución de 0,5 g (1,4 mmol) de bis-bencilamida de ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico en 10 ml de DMF se añadieron 0,25 g (1,9 mmol) de diisopropiletilamina, seguido de 0,27 g (1,4 mmol) de bromo-acetato de terc.-butilo. La mezcla resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. El producto se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar 0,37 g (rendimiento del 56%) del compuesto del enunciado. MS: m/z (APCI, AP+) 476,3 [M]⁺. CHN Análisis: Calc. C, 68,20; H, 6,15; N, 8,84. Encontrado: C, 67,81; H, 6,18; N, 8,69.

EJEMPLO 13

Ácido (3,5-bis-bencilcarbamoyl-piridin-2-iloxi)-acético



Una solución de 0,25 g (0,53 mmol) de éster terc.-bu-

14
112

tílico de ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético en 10 ml de ácido trifluoroacético al 50% en CHCl₃, se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido. El sólido se suspendió en acetato de etilo, se filtró, se lavó con acetato de etilo y luego se secó a 55°C a presión reducida durante una noche. 0,15 g (rendimiento de 68%) del compuesto del enunciado. MS: m/z (APCI, AP+) 420 [M]⁺. CHN Análisis: calc.: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02. Encontrado: C, 65,73; H, 5,08; N, 9,86.

EJEMPLO 14

Procedimientos generales para preparar compuestos de la invención en la disposición combinatoria

15

Carga con resina

En un tubo de resina de 500 ml se hinchó en diclorometano (DCM) (300 ml) resina de Marshall (15,2 g, 21,25 mmol). Este proceso era ligeramente exotérmico y provocó que casi hirviera el DCM. Una vez que la mezcla se enfrió, el tubo se tapó y se agitó lentamente durante 5 minutos con ventilación frecuente. Después se decantó el DCM. Este lavado se repitió dos veces más. A continuación, la resina se resuspendió en DCM (300 ml) y se añadió lentamente trietilamina (TEA) (3,2 g, 32 mmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se arremolinó durante 5 minutos y luego se añadió en una porción dicloruro de ácido isoftálico (17,2 g, 85 mmol, 4 eq). El tubo de resina se tapó y se aseguró con cuidado en un sacudidor de arremolinamiento y se invirtió durante 36 horas.

Después de 36 horas se observó un ligero oscurecimiento de la resina. El disolvente de la reacción se drenó y la resina se lavó tres veces con DCM (200 ml) y dos veces con dietiléter (200 ml). La resina se secó en vacío durante 24 horas. La carga se determinó tanto mediante la ganancia de peso como mediante la determinación de cloruro total. (El contenido en nitrógeno mostró < 0,05% de N y, por lo tanto,

45
13

la ausencia de TEA-Cl). La carga típica era 1,1 mmol/g.

Distribución de la resina

Un cargador de resina Miniblock se calibró para cada
5 resina utilizada en el protocolo. Se registró el peso en
miligramos de resina añadida por pocillo, y se calculó el
número de milimoles por pocillo de dicloruro de ácido
isoftálico. Utilizando esta calibración y la carga para cada
resina, a cada tubo de reacción se distribuyeron 0,15 mmol de
10 dicloruro de ácido isoftálico unido a resina. A continuación,
la válvula se cerró en el bloque.

Preparación de la solución de amina

Un conjunto de amina "A" (NHR^4R^5) se diluyó hasta 0,5 M
15 en DCM. Se preparó una solución 0,2 M de TEA en DCM (1,5 ml
por reacción). También se preparó una solución 0,2 M de TEA
en dioxano (1,5 ml por reacción). Un conjunto de amina "B"
(NHR^4R^5) se diluyó hasta 0,5 M en dioxano.

20 Adición de amina "A"

La solución de TEA en DCM (1,5 ml) se añadió a cada tubo
de reacción. Seguidamente, utilizando el mapa minibloque como
guía, se añadió la solución de amina "A" apropiada (315 μl ,
1,05 eq). El bloque se sacudió durante 24 horas, luego se
25 colocó en un puesto de filtración sin un bloque de recogida
y se drenó. La válvula se cerró y se añadieron 2 ml de DCM.
El bloque se sacudió durante 2 minutos y se drenó de nuevo.
El bloque de reacción se almacenó en vacío antes del uso.

30 Adición de amina "B" y escisión de la resina:

La solución de TEA/dioxano (1,5 ml) se añadió a cada
tubo de reacción. Seguidamente, utilizando el mapa minibloque
como guía se distribuyó solución de amina "B" apropiada (300
 μl , 1,05 eq). El bloque de reacción se sacudió durante 72
35 horas y luego se colocó en un puesto de filtración con un
bloque de recogida marcado, y se drenó. La válvula se cerró

116,4

y se añadieron 2 ml de DCM. El bloque de reacción se sacudió durante 2 minutos y luego se drenó en tubos de recogida.

Análisis

- 5 Los productos en los tubos se pueden identificar mediante espectrometría de masas en bucle después de evaporar primeramente el DCM a partir de las muestras de MS.

Concentrado

- 10 Concentrar las muestras brutas en el Genevac.
- Los siguientes compuestos de los Ejemplos 14.1 a 14.80, cuyas estructuras se confirmaron mediante espectrometría de masas, se prepararon de acuerdo el protocolo de síntesis combinatorio antes descrito.
- 15
- 14.1 Bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 406,452
- 14.2 Bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 434,418
- 20 14.3 Bis-(2,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 466,503
- 14.4 Bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 415,29
- 14.5 Bis-bencilamida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 346,4
- 25 14.6 Bis-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 446,52
- 14.7 Bis-[(2-p-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 402,507
- 30 14.8 Bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 406,452
- 14.9 Bis-(3-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 382,38
- 14.10 Bis-(bencil-etil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 402,507
- 35 14.11 Bis-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido pi-

117
115

- ridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 494,557
- 14.12 Bis-{[2-(2-fenoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 558,647
- 14.13 Bis-[(4-fenil-butil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 430,561
- 5
- 14.14 Bis-{[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 434,505
- 14.15 Bis-{[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 410,434
- 10
- 14.16 Bis-{[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 443,344
- 14.17 Bis-{[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 430,561
- 14.18 Bis-[(2-o-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 402,507
- 15
- 14.19 Bis-{[2-(4-etil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 430,561
- 14.20 Bis-[(2-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 402,507
- 20
- 14.21 Bis-[(1,2-difenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 526,649
- 14.22 Bis-(2,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 484,181
- 14.23 Bis-[(bifenil-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 498,595
- 25
- 14.24 Bis-(3,4,5-trimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 526,555
- 14.25 Bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 415,29
- 30
- 14.26 Bis-(3,5-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 466,503
- 14.27 Bis-(3,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 466,503
- 14.28 Bis-(etil-piridin-4-ilmetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 404,483
- 35
- 14.29 Bis-[(2-piridin-4-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-

118
116

-42-

- dicarboxílico APCI-(MS + 1) 376,43
- 14.30 Bis-[(2-piridin-3-il-etil-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 376,43
- 14.31 Bis-[[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 443,344
- 14.32 Bis-[(piridin-4-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 348,376
- 14.33 Bis-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 618,389
- 10 14.34 Bis-(2,3-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 466,503
- 14.35 Bis-(3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 482,394
- 14.36 Bis-(2-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 514,392
- 15 14.37 Bis-(3-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 478,412
- 14.38 Bis-(2-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 478,412
- 20 14.39 Bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 518,375
- 14.40 Bis-(2-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 406,452
- 14.41 Bis-[[2-(3-etoxi-fenil)-etil]-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 462,559
- 25 14.42 Bis-(3-cloro-4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 451,27
- 14.43 Bis-(2,4-difluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 418,361
- 30 14.44 Bis-(4-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 376,43
- 14.45 Bis-(2-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 374,454
- 14.46 Bis-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 618,698
- 35 14.47 Bis-[(3,3-difenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-

117

- dicarboxílico APCI-(MS + 1) 554,702
- 14.48 Bis-[(1-metil-3-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 430,561
- 14.49 Bis-[(3,4-dimetoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 438,45
- 14.50 Bis-(2-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 382,38
- 14.51 Bis-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 382,438
- 14.52 Bis-(2-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 415,29
- 14.53 Bis-(2-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 482,394
- 14.54 Bis-(4-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 374,454
- 14.55 Bis-{[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 434,505
- 14.56 Bis-[(1-fenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 374,454
- 14.57 Bis-[(piridin-3-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 348,376
- 14.58 Bis-[(4-etoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 406,452
- 14.59 Bis-(fenetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 374,454
- 14.60 Bis-[(tiofen-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 358,456
- 14.61 Bis-(4-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 482,394
- 14.62 Bis-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 354,376
- 14.63 Bis-{[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 410,434
- 14.64 Bis-(2-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 376,43
- 14.65 Bis-[(1-naftalen-1-il-etil)-amida] de ácido piridina-

120
118

- 2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 474,573
- 14.66 Bis-{[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 406,452
- 14.67 Bis-(3-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 514,392
- 14.68 Bis-{[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 434,505
- 14.69 Bis-[(1-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 402,507
- 14.70 Bis-{[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 434,505
- 14.71 Bis-{[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 510,448
- 14.72 Bis-indan-1-il-amida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 398,476
- 14.73 Bis-(3,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 484,18
- 14.74 Bis-[(2-etoxi-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 310,364
- 14.75 Bis-{[2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 532,246
- 14.76 Bis-[(2-piridin-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 376,43
- 14.77 Bis-[(2-tiofen-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 386,51
- 14.78 Bis-{[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 512,579
- 14.79 Bis-{[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 452,527
- 14.80 Bis-(3,5-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico APCI-(MS + 1) 484,18.

Los compuestos de fórmula I de la invención han sido evaluados en análisis convencionales en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad catalítica de diversas enzimas MMP.

- Los análisis utilizados para evaluar la actividad biológica de los compuestos de la invención son bien conocidos y se

12/19

utilizan rutinariamente por los expertos en el estudio de inhibidores de MMP y su uso para tratar estados clínicos.

Los análisis miden la cantidad mediante la cual un compuesto de ensayo reduce la hidrólisis de un sustrato tiopeptólido catalizado por una enzima metaloproteinasa de la matriz. Análisis de este tipo se describen en detalle por Ye et al., en *Biochemistry*, 1992; 31(45):11231-11235, que se incorpora en esta memoria como referencia.

Sustratos tiopeptólidos no muestran virtualmente ninguna descomposición o hidrólisis a o por debajo de pH neutro en ausencia de una enzima metaloproteinasa de la matriz. Un sustrato tiopeptólido típico comúnmente utilizado para análisis es Ac-Pro-Leu-Gly-tioéster-Leu-Leu-Gly-OEt. Una mezcla de análisis de 100 μ l contendrá 50 mM de tampón ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico ("HEPES") a pH 7,0, CaCl₂ 10 mM, 100 μ M de sustrato tiopeptólido y ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitro-benzoico) (DTNB) 1 mM. La concentración de sustrato tiopeptólido puede variar, por ejemplo, de 10 a 800 μ M para obtener valores Km y Kcat. El cambio en la absorbancia a 405 nm se vigila en un lector de microplacas Thermo Max (Molecular Devices, Menlo Park, CA) a la temperatura ambiente (22°C). El cálculo de la cantidad de hidrólisis del sustrato tiopeptólido se basa en $E_{412} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para el producto 3-carboxi-4-nitrotiofenóxido derivado de DTNB. Para una determinación de la actividad inhibidora de los compuestos de ensayo los análisis se llevan a cabo con y sin compuestos inhibidores de metaloproteinasa de la matriz y se compara la cantidad de hidrólisis.

Se han evaluado compuestos representativos en cuanto a su capacidad para inhibir diversas enzimas metaloproteinasas de la matriz. Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2 que figuran a continuación. La Tabla 1 que figura a continuación presenta la actividad inhibidora para compuestos de diversas clases. La Tabla 2 resume los datos para los compuestos que se prepararon de acuerdo con el protocolo combinatorio descrito en el Ejemplo 14. En las Tablas, MMP-1

120

se refiere a colagenasa intersticial de longitud completa; MMP-3 se refiere al dominio catalítico de estromelisina-1; MMP-13 se refiere al dominio catalítico de colagenasa 3. Los compuestos de ensayo se evaluaron a diversas concentraciones con el fin de determinar sus respectivos valores CI_{50} . En las Tablas 1 y 2, los valores CI_{50} son las concentraciones nanomolar y micromolar, respectivamente, de compuesto requeridas para provocar una inhibición del 50% de la actividad hidrolítica de la enzima respectiva.

10

TABLA 1

Ejemplo n°	MMP-1 CI_{50} (nM)	MMP-3 CI_{50} (nM)	MMP-13 CI_{50} (nM)
15			
1	Ne	Ne	35
2	Ne	Ne	100.000
3	Ne	Ne	30.000
20			
4	Ne	Ne	230
5	Ne	Ne	470
6	Ne	Ne	8.700
7	30.000	100.000	2.300
8	Ne	Ne	14
25			
9	Ne	Ne	100.000

Ne = No ensayado.

30

35

103
121

TABLA 2
Compuesto por número de Ejemplo con datos CI_{50} correspondientes

5	Ejemplo n°	MMP-13	
		CI_{50}	CD/humana (μM)
10	14.1	0,038	
	14.2	0,033	
	14.3	100	
	14.4	0,3	
	14.5	0,29	
	14.6	30	
15	14.7	100	
	14.8	0,13	
	14.9	0,18	
	14.10	100	
	14.11	100	
20	14.12	30	
	14.13	100	
	14.14	100	
	14.15	100	
	14.16	100	
	14.17	100	
25	14.18	100	
	14.19	30	
	14.20	100	
	14.21	30	
	14.22	30	
	14.23	30	
30	14.24	100	
	14.25	0,074	
	14.26	100	
	14.27	100	
	14.28	100	
	14.29	100	

12A
122

TABLA 2 (continuación)
Compuesto por número de Ejemplo con datos CI_{50} correspondientes

5	Ejemplo n°	MMP-13	
		CI_{50}	CD/humana (μM)
10	14.30	100	
	14.31	100	
	14.32	2	
	14.33	100	
	14.34	100	
	14.35	0,31	
15	14.36	100	
	14.37	0,26	
	14.38	100	
	14.39	0,28	
	14.40	100	
	14.41	100	
20	14.42	0,04	
	14.43	100	
	14.44	70	
	14.46	30	
	14.47	30	
	14.48	100	
25	14.49	100	
	14.50	84	
	14.51	100	
	14.52	100	
	14.53	100	
	14.54	1,5	
30	14.55	100	
	14.56	100	
	14.57	34	
	14.58	100	
	14.59	100	
	14.60	13	

105
23

TABLA 2 (continuación)

Compuesto por número de Ejemplo con datos CI_{50} , correspondientes

5	Ejemplo n°	MMP-13	
		CI_{50}	CD/humana (μM)
	14.61	30	
	14.62	88	
10	14.63	100	
	14.64	100	
	14.65	30	
	14.66	30	
	14.67	4	
	14.68	100	
15	14.69	100	
	14.71	100	
	14.72	100	
	14.73	0,44	
	14.74	100	
20	14.75	100	
	14.76	100	
	14.77	100	
	14.78	30	
	14.79	30	
25	14.80	30	

Los datos que anteceden establecen que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de enzimas MMP, y son especialmente útiles debido a su inhibición selectiva de MMP-13. Debido a esta potente y selectiva actividad inhibidora, los compuestos de la invención son especialmente útiles para tratar enfermedades mediadas por las enzimas MMP y, en particular, las mediadas por MMP-13.

La administración de un compuesto de fórmula I de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero para tratar las enfermedades mediadas por enzimas MMP se consigue de modo preferente, aunque no necesariamente,

116
124

administrando el compuesto, o la sal del mismo, en una forma de dosificación farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. Así, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, esto es por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. También, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por inhalación, por ejemplo por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdermal. Resultará obvio a los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, en calidad del componente activo, un compuesto de fórmula I o una correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. El compuesto activo está generalmente presente en una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% en peso de la formulación.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saboreantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de tabletas, o un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de 5%

10125

a 10% hasta aproximadamente 70% del compuesto activo. Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
5 sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similar. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante en calidad de un vehículo que proporciona una cápsula en que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado
10 por un vehículo que, así, está en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden utilizar en calidad de formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

15 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primeramente y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, tal como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte
20 entonces en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar y, con ello, solidificar.

Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o soluciones de propilenglicol en agua. Para la inyección parenteral,
25 preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saboreantes, agentes estabilizadores y agentes de
30 espesamiento adecuados, según se desee.

Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa
35 sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Se incluyen también preparaciones en forma sólida que

1276

pretenden convertirse, brevemente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración por vía oral. Formas líquidas de este tipo incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además
5 del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica se encuentra preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. En una forma de este
10 tipo, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades discretas de preparado tal como comprimidos envasados, cápsulas y p lvos
15 en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, sello o la propia pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en una forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de
20 dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde 1 a 1000 mg, de preferencia de 10 a 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

25 En el uso terapéutico como agentes para inhibir la enzima metaloproteinasa de la matriz para el tratamiento de la ruptura de placas ateroscleróticas, aneurisma aórtico, fallo cardíaco, restenosis, enfermedad periodontal, úlcera córnea, metástasis cancerígena, angiogénesis de tumores,
30 artritis u otros trastornos autoinmunes o inflamatorios dependientes de la rotura del tejido conjuntivo, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran a una dosis que es eficaz para inhibir la actividad hidrolítica de una o más enzimas metaloproteinasa
35 de la matriz. Será eficaz la dosificación inicial de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. Se

129
127

prefiere un intervalo de dosis diario de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones se pueden variar en función de los requisitos del paciente, la gravedad del estado que se esté tratando y el compuesto que esté siendo empleado. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después, la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. Dosificaciones típicas serán de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg y, de manera ideal, de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de manera que será una cantidad que es eficaz para tratar la enfermedad particular que se está previniendo o controlando.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas típicas proporcionadas por la invención.

Ejemplo de composición 1

Formulación de comprimidos

25

Ingrediente		Cantidad (mg)
Compuesto del Ejemplo 1		25
30 Lactosa		50
Almidón de maíz (para mezcla)		10
Almidón de maíz (pasta)		10
Estearato de magnesio (1%)		5
35 Total		100

250
120

La piridin-amida del Ejemplo 1, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se combinan hasta la uniformidad. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 200 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. La pasta se
5 utiliza para granular los polvos mixtos. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual n° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con 1% de estearato de magnesio y se prensan para formar un comprimido. Comprimidos de este tipo se pueden administrar a un ser humano de una a
10 cuatro veces al día para el tratamiento del cáncer, aterosclerosis o artritis.

Ejemplo de composición 2

Preparación para solución oral

15

Ingrediente		Cantidad
Compuesto del Ejemplo 4		400 mg
20	Solución de sorbitol (70% n.f.)	40 ml
	Benzoato de sodio	20 mg
	Sacarina	5 mg
	Colorante rojo	10 mg
	Sabor de cereza	20 mg
25	Agua destilada c.s.	100 ml

La solución de sorbitol se añade a 40 ml de agua destilada y en ella se disuelve la piridin-amida del Ejemplo
30 4. Se añaden y disuelven la sacarina, benzoato sódico, sabor y colorante. El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 4 mg de compuesto de la invención.

35

Ejemplo de composición 3

12/12/12

Solución parenteral

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyección se suspenden 20 g del compuesto del Ejemplo 9. Después de haberse completado la suspensión, el pH se ajusta a 6,5 con hidróxido de sodio 1 N, y el volumen se completa hasta 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se envasa en ampollas de 5,0 ml, cada una de las cuales contiene 2,0 ml, y se sellan bajo nitrógeno.

En calidad de inhibidores de metaloproteínasa de la matriz, los compuestos de la invención son útiles como agentes para el tratamiento de esclerosis múltiple. También son útiles como agentes para el tratamiento de la ruptura de placas ateroscleróticas, restenosis, enfermedad periodontal, úlcera córnea, tratamiento de quemaduras, úlceras decúbitas, reparación de heridas, fallo cardíaco, metástasis cancerígenas, angiogénesis de tumores, artritis y otros trastornos inflamatorios dependientes de la invasión de tejido por parte de leucocitos.

20

25

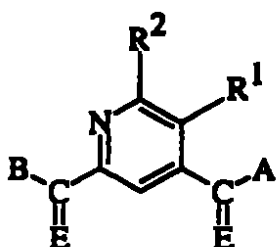
30

35

REIVINDICACIONES

1.- Un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de
5 la matriz en un mamífero, que comprende administrar una
cantidad inhibidora de MMP de un compuesto de la fórmula I

10



I

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo,
20 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo
C₂-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;

E es, independientemente, O o S;

A y B, independientemente, son OR⁴ o NR⁴R⁵;

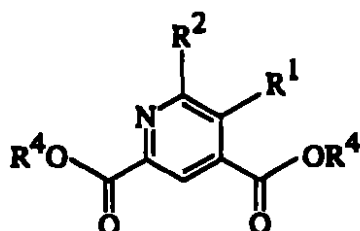
R⁴ y R⁵, independientemente, son H, alquilo C₁-C₆, alquenilo
25 C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (CH₂)_narilo, (CH₂)_ncicloalquilo,
(CH₂)_nheteroarilo, o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con
el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de
3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que
contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de
30 O, S o NH, y que, opcionalmente, está sustituido o no
sustituido;

n es un número entero de 0 a 6.

2.- Un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de
la matriz en un mamífero, que comprende administrar una
35 cantidad inhibidora de MMP de un compuesto de la fórmula II

131
125

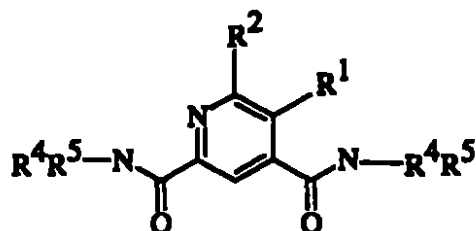
5



II

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , NO_2 , NR^4R^5 , CN o CF_3 ;
- 10 cada R^4 es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , $(CH_2)_n$ arilo, $(CH_2)_n$ cicloalquilo, $(CH_2)_n$ heteroarilo; o
- 15 un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de la matriz en un mamífero, que comprende administrar una cantidad inhibidora de MMP de un compuesto de la fórmula III

20



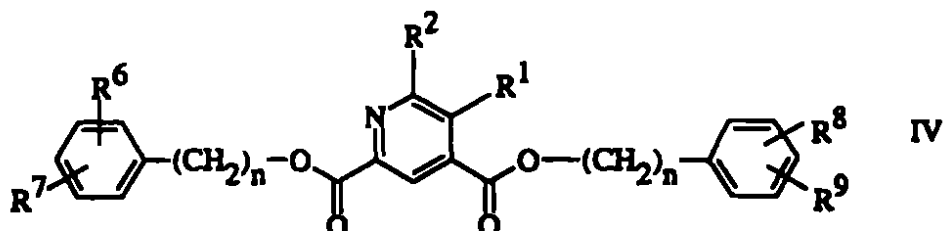
III

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 y R^2 , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , NO_2 , NR^4R^5 , CN o CF_3 ;
- R^4 y R^5 , independientemente, son H, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , $(CH_2)_n$ arilo, $(CH_2)_n$ cicloalquilo, $(CH_2)_n$ heteroarilo, en donde cada CH_2 está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo C_1-C_6 , o R^4 y R^5 , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de 3 a 8 miembros que
- 30 contiene átomos de carbono y que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de O, S o NH, y que,
- 35

BA 32

opcionalmente, está sustituido o no sustituido; o un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de la matriz en un mamífero, que comprende administrar una cantidad inhibidora de MMP de un compuesto de la fórmula IV

5



10

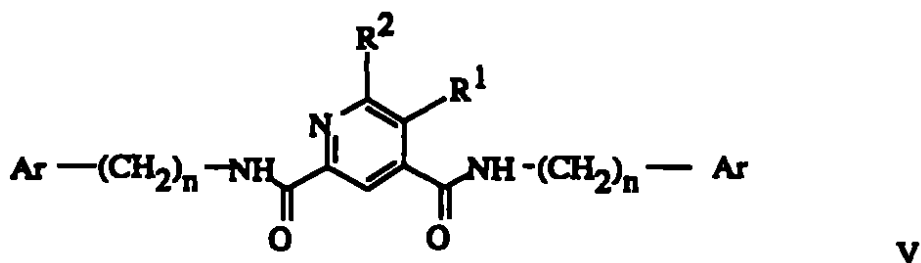
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0 a 6;

15 R^1 y R^3 , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , NO_2 , NR^4R^5 , CN o CF_3 ;

y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , independientemente, son hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , nitro o NH_2 ; o

20 un método para inhibir enzimas metaloproteinasas de la matriz en un mamífero, que comprende administrar una cantidad inhibidora de MMP de un compuesto de la fórmula V

25



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0 a 6;

R^1 y R^3 , independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , NO_2 , NR^4R^5 , CN o CF_3 ;

R^3 es H o alquilo C_1-C_6 ;

35 cada uno de Ar es, independientemente, arilo o Het, en donde arilo es fenilo o fenilo sustituido ;

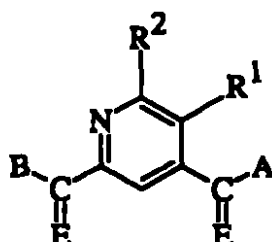
137
(33)

Het es un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido.

3.- Un compuesto de la fórmula I

5

10



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

15 R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
C₂-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;

E es, independientemente, O o S;

A y B, independientemente, son OR⁴ o NR⁴R⁵;

20 R⁴ y R⁵, independientemente, son H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,
alquino C₂-C₆, (CH₂)_narilo, (CH₂)_ncicloalquilo,
(CH₂)_nheteroarilo, o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos, completan un
anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono
25 y que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de O, S o NH, y que, opcionalmente, está sustituido
o no sustituido;

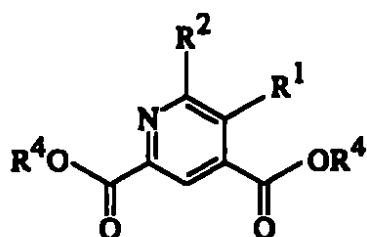
n es un número entero de 0 a 6.

4.- Un compuesto de la fórmula II

30

35

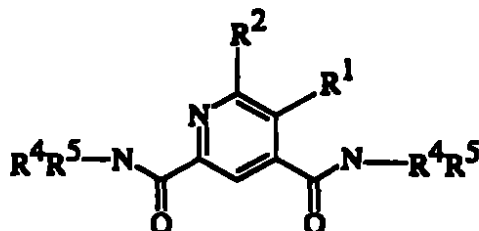
5



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo,
 10 hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;
 cada R⁴ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo
 C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (CH₂)_narilo, (CH₂)_ncicloalquilo,
 (CH₂)_nheteroarilo; o
 15 un compuesto de la fórmula III

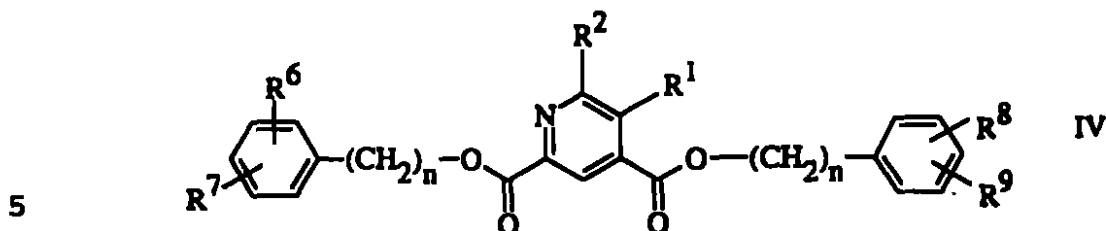
20



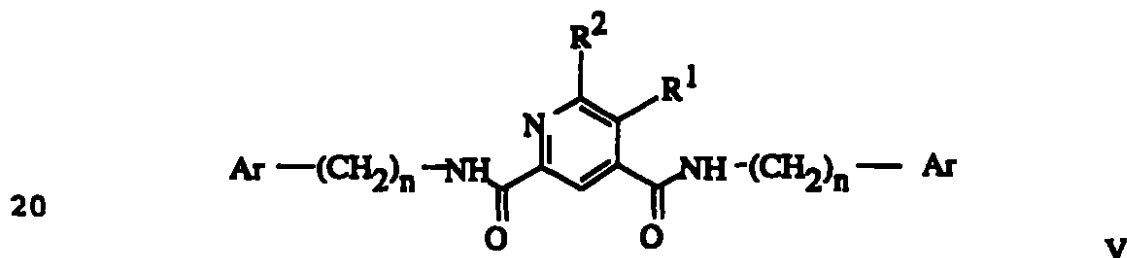
III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo,
 25 hidroxí, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,
 alquinilo C₂-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;
 R⁴ y R⁵, independientemente, son H, alquilo C₁-C₆, alquenilo
 C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (CH₂)_narilo, (CH₂)_ncicloalquilo,
 (CH₂)_nheteroarilo, o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con
 30 el átomo de nitrógeno al que están unidos, completan un
 anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono
 y que contiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccio-
 nado de O, S o NH, y que, opcionalmente, está sustituido
 o no sustituido; o
 35 un compuesto de la fórmula IV

127/135



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde n es 0 a 6;
- 10 R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo,
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
 NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;
- y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, independientemente, son hidrógeno, halo,
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, nitro o NH₂; o
- 15 un compuesto de la fórmula V



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde n es 0 a 6;
- 25 R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxilo,
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo
 C₂-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;
- R³ es H o alquilo C₁-C₆;
- cada uno de Ar es, independientemente, arilo o Het, en donde
- 30 arilo es fenilo o fenilo sustituido;
- Het es un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido.

5.- Un compuesto seleccionado de:

bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
 dicarboxílico;

- 35 bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarbo-
 xílico;

12736

-62-

- bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
- 5 éster bis-(1,3-benzodioxol-5-ilmetílico) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido pi-
10 ridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- 15 (4-cloro-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (4-metoxi-bencilamida) de ácido
20 piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carbometoxi-bencilamida), (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- 25 (4-carboxi-bencilamida), (3-piridilmetilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (4-carboxi-bencilamida), (3-tiofenemetilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzotiadazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodioxol-
30 5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzooxadiazol-5-ilmetil)amida, [(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- 35 (2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amida, (3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;

- éster bis-(1,3-benzodioxol-5-ilmetílico) de ácido piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
- 5 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-etoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-bencilamida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3,5-dicarboxílico;
- bis-bencilamida del ácido 2-metoxi-piridina-3,5-dicarboxílico;
- 10 éster terc.-butílico del ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético;
- ácido (3,5-bis-bencilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-acético;
- bis-(3-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 15 bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(2,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 20 bis-(4-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-bencilamida de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 25 bis-[(2-p-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(4-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(3-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 30 bis-(bencil-etil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 35 bis-{[2-(2-fenoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

- bis-[(4-fenil-butil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 5 bis-{[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(2,4-dimetil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 10 dina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(2-o-tolil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(4-etil-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 15 bis-[(2-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(1,2-difenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(2,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 20 bis-[(bifenil-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(3,4,5-trimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 25 bis-(3-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(3,5-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(3,4-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 30 bis-(etil-piridin-4-ilmetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(2-piridin-4-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 35 bis-[(2-piridin-3-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

14139

bis-{[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-[(piridin-4-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

5 bis-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(2,3-dimetoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

10 bis-(3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(2-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(3-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

15 bis-(2-difluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

20 bis-(2-metoxi-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-{[2-(3-etoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(3-cloro-4-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

25 bis-(2,4-difluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-(4-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

30 bis-(2-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-[(3,3-difenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

35 bis-[(1-metil-3-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

142 40

- bis-[(3,4-dimetoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(2-fluoro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 5 bis-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(2-cloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(2-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-10 2,4-dicarboxílico;
- bis-(4-metil-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 15 bis-[(1-fenil-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(piridin-3-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(4-etoxi-fenil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 20 bis-(fenetil-amida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(tiofen-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-(4-trifluorometil-bencilamida) de ácido piridina-25 2,4-dicarboxílico;
- bis-[(5-metil-furan-2-ilmetil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- 30 bis-(2-amino-bencilamida) de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-[(1-naftalen-1-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicarboxílico;
- bis-{[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-35 na-2,4-dicarboxílico;
- bis-(3-trifluorometoxi-bencilamida) de ácido piridina-

141
143

- 2,4-dicarboxílico;
bis- {[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico;
bis- {[1-fenil-propil)-amida] de ácido piridina-2,4-di-
5 carboxílico;
bis- {[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico;
bis- {[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida} de ácido
piridina-2,4-dicarboxílico;
10 bis-indan-1-il-amida de ácido piridina-2,4-dicarboxíli-
co;
bis-(3,4-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico;
bis- {[2-etoxi-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-dicar-
15 boxílico;
bis- {[2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida} de ácido piridina-
2,4-dicarboxílico;
bis- {[2-piridin-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico;
20 bis- {[2-tiofen-2-il-etil)-amida] de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico;
bis- {[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido
piridina-2,4-dicarboxílico;
bis- {[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amida} de ácido piridina-
25 2,4-dicarboxílico;
bis-(3,5-dicloro-bencilamida) de ácido piridina-2,4-
dicarboxílico; y
bis- {[1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] de ácido 2-
amino-piridina-3,5-dicarboxílico.
- 30 6.- Una composición farmacéutica, que comprende un
compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o
excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 7.- Una composición farmacéutica, que comprende un
35 compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o

1992

- excipiente farmacéuticamente aceptable; o
una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de
la fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farma-
5 céuticamente aceptable; o
una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de
la fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farma-
céuticamente aceptable; o
10 una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de
la fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farma-
céuticamente aceptable.
- 8.- Una composición farmacéutica, que comprende un
15 compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, mezclado con un vehículo, diluyente o
excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 9.- Un método para inhibir una enzima MMP en un animal,
que comprende administrar a un animal que lo necesita una
20 cantidad inhibidora de MMP-13 de un compuesto de la fórmula
I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10.- Un método para tratar el cáncer, que comprende
administrar a un paciente que tiene cáncer y en necesidad de
una cantidad anticancerígena eficaz de un compuesto de la
25 fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
o
un método para tratar osteoartritis, que comprende adminis-
trar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad
eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuti-
30 camente aceptable del mismo; o
un método para tratar artritis reumatoide, que comprende
administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una
cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo; o
35 un método para tratar inflamación, que comprende administrar
a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz

de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

un método para tratar el fallo cardíaco, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una
5 cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- Uso de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada
10 por una enzima MMP-13; o

uso de un compuesto de fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima MMP-13; o

15 uso de un compuesto de fórmula III, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima MMP-13; o

uso de un compuesto de fórmula IV, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima MMP-13; o
20

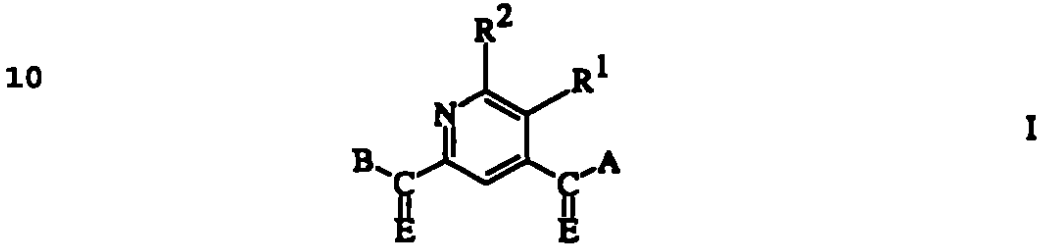
uso de un compuesto de fórmula V, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima MMP-13.
25

30

35

RESUMEN

Inhibidores selectivos de MMP-13 son derivados de
5 piridina de la fórmula



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:
R¹ y R², independientemente, son hidrógeno, halo, hidroxí,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquénilo C₁-C₆, alquinilo
20 C₁-C₆, NO₂, NR⁴R⁵, CN o CF₃;
E es, independientemente, O o S;
A y B, independientemente, son OR⁴ o NR⁴R⁵;
R⁴ y R⁵, independientemente, son H, alquilo C₁-C₆, alquénilo
C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, (CH₂)_narilo, (CH₂)_ncicloalquilo,
25 (CH₂)_nheteroarilo, o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con
el nitrógeno al que están unidos, completan un anillo de
3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que con-
tiene, opcionalmente, un heteroátomo seleccionado de O,
S o NH, y que, opcionalmente, está sustituido o no
30 sustituido;
n es un número entero de 0 a 6.

PATENT COOPERATION TREATY

145
21/8

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Lumb, J.Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference A518/700032		Date of mailing (day/month/year) 26.05.2003	
International application No. PCT/IB02/00345		International filing date (day/month/year) 04/02/2002	Priority date (day/month/year) 14/02/2001
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY et al			

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

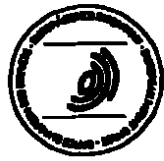
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3018	Authorized officer Cardenas, C Tel. +31 70 340-3370 
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

146
149

Applicant's or agent's file reference A518/700032	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB02/00345	International filing date (day/month/year) 04/02/2002	Priority date (day/month/year) 14/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/80		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11/03/2002	Date of completion of this report 26.05.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized officer Bosma, P Telephone No. +31 70 340 3885 

147
150

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB02/00345

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-47 as originally filed

Claims, No.:

1,2 (part),5,10, as originally filed
11

2 (part),8,9 as received on 25/10/2002 with letter of 25/10/2002

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

15/0
140

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB02/00345

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application.
 - ☒ claims Nos. 1,2,9,10 with respect to IA .

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1,2,9,10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1,2,5,8-11
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 2,5,8-11

149/52

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB02/00345

	No:	Claims	1
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	5,8,11
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

150 x 53

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/00345

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1,2,9,10 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claims 1,2,9,10 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 3,4,6, and 7 have been deleted from the scope of the present application, so no opinion will be formulated for these claims.

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 6, 14 September 1964 (1964-09-14)
Columbus, Ohio, US; abstract no. 6987c, GUY QUEGUINER ET AL.: 'prepn of pyridinedicarboxaldehydes' column 6987; XP002202689 & COMPTE. REND., vol. 258, no. 24, 1964, pages 5903-5906,

Novelty and Inventive step

D1 describes a.o. certain 3-(1H-pyrrol-3-yl)succinamic acid derivatives as inhibitors of MMP-13, from which the compounds of the present application mainly differ in being pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-amides or pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-amides. Therefore the present application satisfies the criterion set forth in Article 33(2) PCT

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/00345

151
151

and is considered to be new in respect of the prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).

The problem to be solved by the present application is to provide further compounds, which are useful as MMP-13 inhibitors. This problem has been solved by the specific substituted pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-amides or pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-amides derivatives of the present application.

From the available prior art there were no incentives to use the above mentioned type of compounds having the same activity. The present application consequently satisfies the criterion set forth in Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1,2,5,8-11 is in principle considered to be not obvious and to involve an inventive step in respect of Rule 65(1)(2) PCT.

However it is noted that "optionally substituted", as used in the present claim 1, has the meaning "substituted by absolutely anything". Such a broad term is objected to under Article 33(3) PCT, because it is very unlikely that substantially all compounds covered by these broad claims are useful as MMP-13 inhibitors. Therefore claim 1 relates to subject-matter which is not inventive.

Furthermore it is noted that claim 2 comprises all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

Industrial applicability

The compounds of the present application are useful as MMP-13 inhibitors.
For claims 1,2,9, and 10 see Section III above.

152/55

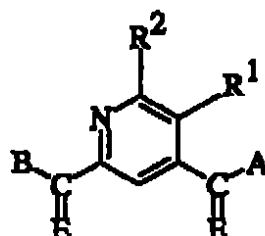
-51-

R^3 is H or C_1 - C_6 alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

5 ~~2. A compound of Formula I~~



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl,

10 C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN,
or CF_3 ;

B is independently O or S;

A and B independently are OR^4 or NR^4R^5 ;

15 R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6
alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, or R^4
and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are
attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon
atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S,
or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

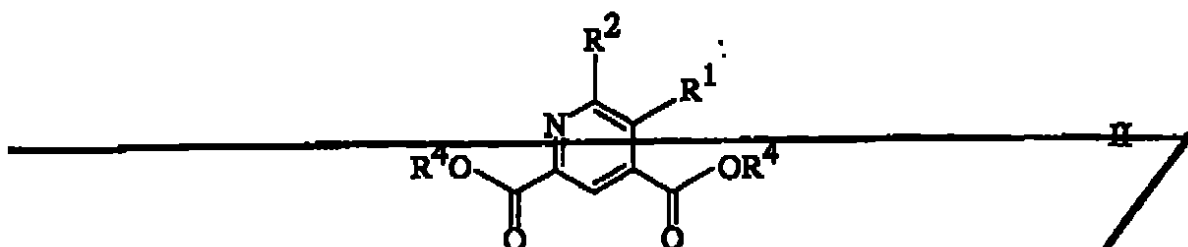
20 n is an integer from 0 to 6.

~~3. A compound of Formula II~~

AMENDED SHEET

156
153

-52-



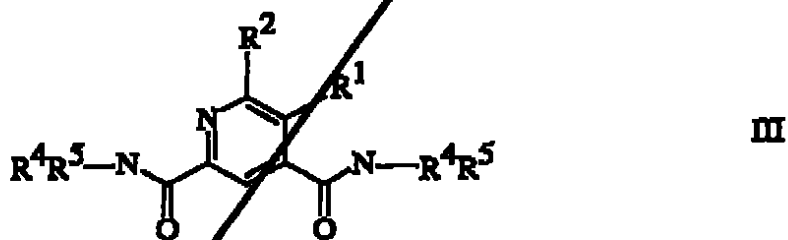
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

5 NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and

each R^4 is independently H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl; or

A compound of Formula III



10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 ,

NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

15 R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl,

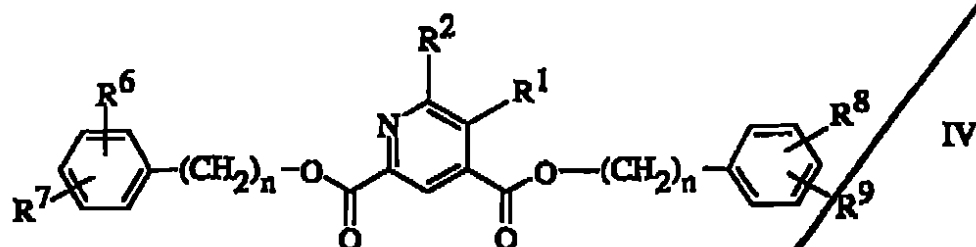
wherein each CH_2 is optionally substituted by one or more C_1 - C_6 alkyl, or R^4 and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted, or

20

AMENDED SHEET

-53-

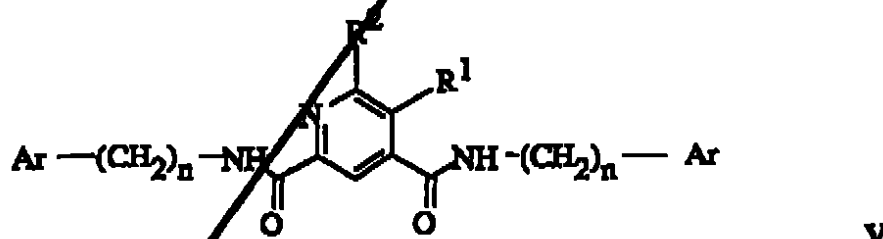
A compound of Formula IV



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein n is 0 to 6;

R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,
C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or CF₃;
and R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ independently are hydrogen, halo, C₁-C₆ alkyl,
C₁-C₆ alkoxy, nitro, or NH₂; or

A compound of Formula V



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein n is 0 to 6;

R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,
C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN,
or CF₃;

R³ is H or C₁-C₆ alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted
phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

5. A compound selected from:

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide);

AMENDED SHEET

-59-

2-Amino-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide].

- 5 6. ~~A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.~~
- 10 7. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- 15 A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient;
- 20 A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- 25 8. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
9. A method for inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal in need thereof an MMP-13 inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

AMENDED SHEET

PCA518-01CFP

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

SOLICITANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY et al.

SOLICITUD INTERNACIONAL NO.: PCT/IB02/00345

FECHA DE PRESENTACION INTERNACIONAL: 4 DE FEBRERO DE 2002

PARA: INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ DE
PIRIDINA

**MODIFICACION Y RESPUESTA AL CONCEPTO ESCRITO DE LA
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL (IPEA)
BAJO EL ARTÍCULO 34 Y REGLA 66**

25 de octubre de 2002

Vía Fax / Original por correo

Autoridad Examinadora Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Holanda

Fax: 9-001-31-70-3403016

Señor,

Este documento contiene la respuesta a un primer Concepto Escrito ("Concepto") con fecha 10 de octubre de 2002, de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de la Oficina de Patentes Europea para la solicitud de patente Internacional No. PCT/IB02/00345 presentada el 4 de febrero de 2002. Cordialmente de solicita radicar la modificación y observaciones en la presente solicitud.

EN LAS REIVINDICACIONES:

Las reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 se anulan. Todas las otras reivindicaciones quedan intactas.

OBSERVACIONES

Las reivindicaciones 1-11 están pendientes en la solicitud. Las reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 quedan anuladas sin detrimento de derecho de reintroducir la materia de las reivindicaciones anuladas en solicitudes divisionales en la fase nacional del examen. Las hojas de reemplazo para las páginas 51, 52, 53 y 59 están anexadas a la presente estando suprimida la materia de las reivindicaciones anuladas.

157
161

CONCEPTO ESCRITO DE LA IPEA BAJO ARTÍCULO 34 REGLA 66

En respuesta a un primer Concepto Escrito con fecha 4 de octubre de 2002 proveniente de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de la Oficina Internacional, los Solicitantes han anulado las Reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 y han anexado a la presente las páginas de reemplazo nos. 51, 52, 53, y 59 estando suprimidas las reivindicaciones anuladas de las mismas mediante líneas (tachadura) según Regla PCT 66.8(b).

Particularmente, la Reivindicaciones 3 y 4 se relacionan con compuestos de la Fórmula I y compuestos de las Fórmulas II, III, IV ó V, respectivamente. Las páginas de reemplazo 51-53 están anexadas a la presente estando suprimida la materia de las Reivindicaciones 3 y 4 mediante línea (tachadura) desde la página 51 (línea 5) hasta la página 53 (línea 19, inclusive), según la Regla PCT 66.8(b).

Adicionalmente, las Reivindicaciones 6 y 7 se relacionan con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de las Fórmulas II, III, IV ó V, respectivamente. La página de reemplazo 59 está anexada a la presente estando suprimida la materia de la Reivindicaciones 6 y 7 mediante línea desde la línea 3 hasta la línea 21, inclusive, según la Regla PCT 66.8(b).

Los solicitantes cordialmente solicitan radicar la modificación y observaciones en la presente solicitud.

Los solicitantes tienen entendido que no se requieren costos adicionales para esta modificación y respuesta. Sin embargo, si se requiere de costos adicionales, cualquier costo requerido para este documento puede ser cargado a, o cualquier sobrepago acreditado a la cuenta de depósito no. 28300104.

Cordialmente en nombre de
Warner-Lambert Company, et al.

(firmado : Claude F. Purchase, Jr.)
Claude F. Purchase, Jr.
Senior Patent Agent

Anexo. (páginas de reemplazo 51, 52, 53, y 59)

158
162

Anuladas las Reivindicaciones 3 y 4.

5. Un compuesto seleccionado a partir de:

bis-(3-metoxi-bencilamida) del ácido piridina-2,4-dicarboxílico;

bis-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-amida] del ácido 2-amino-piridina-3,5-dicarboxílico.

Anuladas las Reivindicaciones 6 y 7.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para inhibir un enzima MMP-13 en un animal, el cual comprende administrar al animal en necesidad del mismo una cantidad que inhiba la MMP-13 de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

159/163

PCA518-01CFP

IN THE EUROPEAN PATENT OFFICE

APPLICANT: WARNER-LAMBERT COMPANY et al.

INTERNATIONAL APPLICATION NO : PCT/IB02/00345

INTERNATIONAL FILING DATE: FEBRUARY 4, 2002

FOR : PYRIDINE MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

**AMENDMENT AND RESPONSE TO IPEA WRITTEN OPINION
UNDER ARTICLE 34 AND RULE 66**

October 25, 2002

VIA FACSIMILE/ORIGINAL BY MAIL

**International Preliminary Examining Authority
European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS**

Fax: 9-011-31-70 3403016

Dear Sir:

This paper contains a response to a first Written Opinion ("Opinion") dated October 10, 2002, from the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") of the European Patent Office for International patent application no. PCT/IB02/00345, filed February 4, 2002. Entry of the amendment and remarks in the present application is respectfully requested.

IN THE CLAIMS:

Claims 3, 4, 6, and 7 are cancelled. All other claims remain unchanged.

160
X24

PCT/IB02/00345

- 2 -

REMARKS

Claims 1 to 11 are pending in the application. Claims 3, 4, 6, and 7 are cancelled without prejudice to reintroducing the subject matter of the cancelled claims in divisional applications at the national stage of examination.

Replacement sheets for pages 51, 52, 53, and 59 are enclosed herewith with the subject matter of the cancelled claims deleted therefrom.

IPEA WRITTEN OPINION UNDER ARTICLE 34 AND RULE 66

In response to a first Written Opinion dated October 4, 2002, from the International Preliminary Examining Authority of the International Bureau, Applicants have cancelled Claims 3, 4, 6, and 7, and have enclosed herewith replacement pages 51, 52, 53, and 59 with the cancelled claims deleted therefrom by line out in accordance with PCT Rule 66.8(b).

Particularly, Claims 3 and 4 are directed to compounds of Formula I and compounds of Formulas II, III, IV, or V, respectively. Replacement pages 51 to 53 are enclosed herewith with the subject matter of Claims 3 and 4 deleted therefrom by line out from page 51, at line 5, to page 53, at line 19, inclusive, in accordance with PCT Rule 66.8(b).

Further, Claims 6 and 7 are directed to pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula I and pharmaceutical compositions comprising compounds of Formulas II, III, IV, or V, respectively. Replacement page 59 is enclosed herewith with Claims 6 and 7 deleted therefrom by line out from line 3 to line 21, inclusive, in accordance with PCT Rule 66.8(b).

Applicants respectfully request entry of the amendment and remarks into the present application.

161
163

PCT/IB02/00345

- 3 -

Applicants believe no fees are required for this amendment and response. However, if fees are required, any fees which are required for this paper may be charged to, or any overpayments credited to, deposit account no. 28300104.

Respectfully submitted on behalf of
Warner-Lambert Company, et al.

Claude F. Purchase, Jr.
Claude F. Purchase, Jr.
Senior Patent Agent

Enc. (replacement pages 51, 52, 53, and 59)

162
766

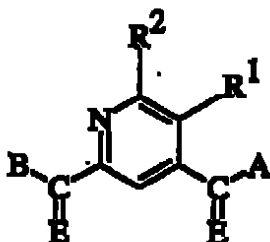
-51-

R^3 is H or C_1 - C_6 alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

3. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl,

C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN,
or CF_3 ;

B is independently O or S;

A and B independently are OR^4 or NR^4R^5 ;

R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6

alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, or R^4

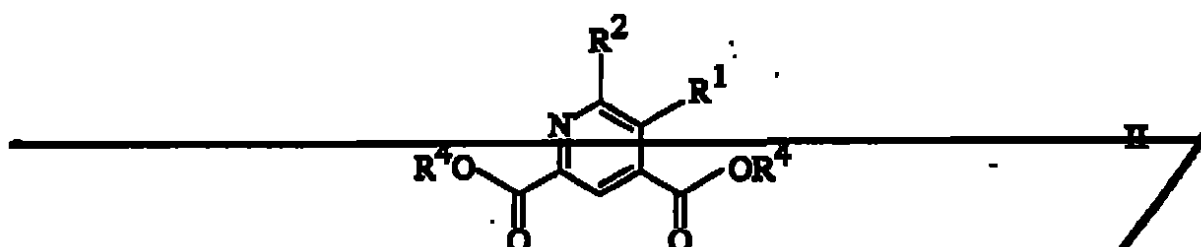
and R^5 when taken together with the nitrogen to which they are
attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon
atoms and optionally containing a heteroatom selected from O, S,
or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

n is an integer from 0 to 6.

4. A compound of Formula II

163/67

-52-



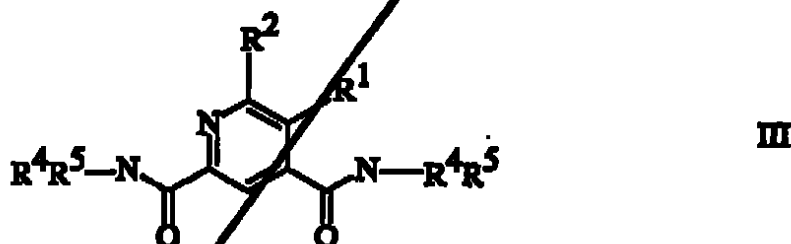
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂,

NR⁴R⁵, CN, or CF₃; and

each R⁴ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl; or

A compound of Formula III



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R¹ and R² independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂,

NR⁴R⁵, CN, or CF₃;

R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl,

wherein each CH₂ is optionally substituted by one or more C₁-C₆

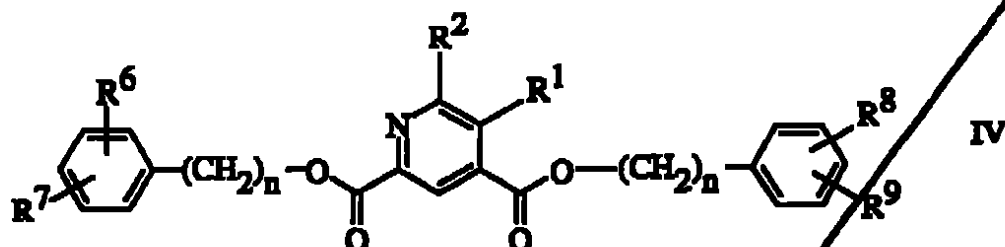
alkyl, or R⁴ and R⁵ when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring containing carbon atoms and optionally containing a heteroatom selected from

O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted; or

164/68

-53-

A compound of Formula IV

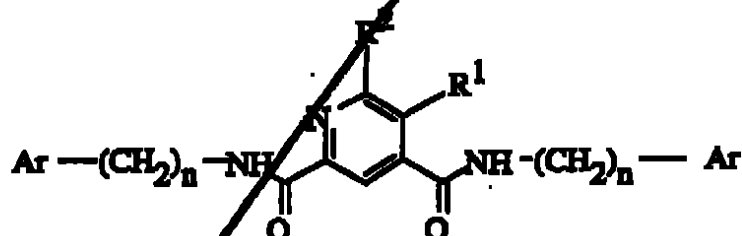


or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

- 5 R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 independently are hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, or NH_2 ; or

A compound of Formula V



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n is 0 to 6;

- 10 R^1 and R^2 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

15

 R^2 is H or C_1 - C_6 alkyl;

Each Ar is independently aryl or Het, wherein aryl is phenyl or substituted phenyl;

Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

20

5. A compound selected from:

Pyridine-2,4-dicarboxylic acid bis-(3-methoxy-benzylamide);

165/69

-59-

2-Amino-pyridine-3,5-dicarboxylic acid bis-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-amide].

6. ~~A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.~~
7. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient;
- A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; or
- A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
8. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
9. A method for inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal in need thereof an MMP-13 inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 02/00345

777
166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/80 C07D213/81 C07D213/82 C07D521/00 C07D405/14
C07D409/14 C07D401/14 A61K31/4427 A61K31/44 A61P9/00
A61P19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MILTON J ET AL: "Biaryl acids: novel non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase types 1 and 2" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 19, 6 October 1998 (1998-10-06), pages 2623-2628, XP004139590 ISSN: 0960-894X the whole document	1-4, 6-8
X	WO 92 20676 A (PFIZER) 26 November 1992 (1992-11-26) page 41	3, 4
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2002

Date of mailing of the international search report

08/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6818 Potlitzstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/00345

172
167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VINSOVA, J. ET AL: "Antituberculotics. XXXVII. Preparation of the functional derivatives of 6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid substituted in position 4 and its 1-oxides" retrieved from STN Database accession no. 105:226286 XP002202692 CAS RN 92335-96-1, 105482-97-1, 101258-02-0 abstract & CESK. FARM. (1985), 34(10), 430-6 ,	3,6
X	HANAUSKE-ABEL, H. M. ET AL: "Pyrroloquinoline quinone and molecules mimicking its functional domains. Modulators of connective tissue formation?" FEBS LETTERS., vol. 214, no. 2, - 1987 pages 236-243, XP002202687 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0014-5793 2,4-pyridinedicarboxylic acid	3
X	DE 11 49 356 B (BAYER AG) 30 May 1963 (1963-05-30) claim 1; example 12	3,6
X	RATEB, LATIF ET AL: "synthesis of heterocyclic compds. from delta.-unsatd 1,3-dioxo esters - (II).alpha.-substituted styrylpyrazole- and styrylisoxazolecarboxylic esters, (III) ethyl 3-cyano-6-styryl-2-pyridone-4-carboxylates and their degradation products" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1960, pages 1430-1434, XP002202688 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 0368-1769 compound VIII	3
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/00345

172
168

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 61, no. 6, 14 September 1964 (1964-09-14) Columbus, Ohio, US; abstract no. 6987c, GUY QUEGUINER ET AL.: "prepn of pyridinedicarboxaldehydes" column 6987; XP002202689 compound II, R is PhNMeCO abstract & COMPTE. REND., vol. 258, no. 24, 1964, pages 5903-5906,	3
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 64, no. 5, 28 February 1966 (1966-02-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 6607g, T.P. SYCHEVA ET AL.: "compounds with potential antitubercular activity" column 6607; XP002202690 compound XI abstract & BIOL. AKTIVN. SOEDIN., ACAD. NAUK SSSR, 1965, pages 42-46,	3,6
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 11, 29 May 1961 (1961-05-29) Columbus, Ohio, US; abstract no. 10440b, S. MASAYOSHI: "solubilizing agents. V. Pyridinecarboxamides" column 10440; XP002202691 compound 6 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 80, 1960, pages 1713-1719,	3
A	US 6 008 243 A (CHEN JIAN JEFFREY ET AL) 28 December 1999 (1999-12-28) cited in the application the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/00345

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1,2,9,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 3-5 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 3-5 (partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). The large number of relevant documents precludes a comprehensive search report for the present claims. The search report is regarded to be comprehensive only for the present compound claim 5 (as far as being pyridine-2,4-dicarboxylic acid derivatives), and for the compounds having the formulae IV and V of the present claim 4, and for the compounds of claim 3 as far as covered by the above described subject matter of claims 4 and 5, and also for the use claims 1,2,6-11. It is noted that the pyridine-3,5-dicarboxylic acid derivatives of claim 5 have not been searched because these compounds are not covered by any of the general formulae.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 02/00345

126
A1

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9220676	A	26-11-1992	AT 211743 T	15-01-2002
			AU 658898 B2	04-05-1995
			AU 1927592 A	30-12-1992
			BR 9206044 A	01-03-1995
			CA 2109415 A1	23-11-1992
			CN 1068571 A , B	03-02-1993
			CZ 9302479 A3	13-07-1994
			DE 9290057 U1	05-01-1994
			DE 69232334 D1	14-02-2002
			DK 585328 T3	11-02-2002
			EG 20218 A	30-11-1997
			EP 0585328 A1	09-03-1994
			FI 935134 A	19-11-1993
			HU 65771 A2	28-07-1994
			IE 921662 A1	02-12-1992
			IL 101960 A	12-03-1999
			JP 10081684 A	31-03-1998
			JP 2719063 B2	25-02-1998
			JP 5310735 A	22-11-1993
			KR 246065 B1	01-04-2000
			MX 9202449 A1	01-03-1993
			NO 934195 A	19-11-1993
			NZ 242880 A	26-10-1995
			NZ 272941 A	26-05-1997
			PL 170513 B1	31-12-1996
			PL 172069 B1	31-07-1997
			PL 171921 B1	30-06-1997
			PL 170525 B1	31-12-1996
			PT 100514 A , B	30-09-1993
			RU 2092486 C1	10-10-1997
			WO 9220676 A1	26-11-1992
			US 5716965 A	10-02-1998
			US 5852038 A	22-12-1998
			ZA 9203773 A	22-11-1993
DE 1149356	B	30-05-1963	NONE	
US 6008243	A	28-12-1999	AU 735194 B2	05-07-2001
			AU 4806097 A	15-05-1998
			BG 103415 A	31-07-2000
			BR 9713278 A	03-11-1999
			CN 1233237 A	27-10-1999
			CZ 9901321 A3	15-09-1999
			EE 9900171 A	15-12-1999
			EP 0937042 A1	25-08-1999
			JP 2000511201 T	29-08-2000
			NO 991922 A	22-04-1999
			NZ 334886 A	24-11-2000
			PL 332947 A1	25-10-1999
			SK 48499 A3	10-04-2000
			TR 9900874 T2	21-07-1999
			WO 9817643 A1	30-04-1998
			US 6174915 B1	16-01-2001
			US 6306892 B1	23-10-2001
			US 2002019429 A1	14-02-2002
			ZA 9709406 A	09-07-1998

175
172

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION X MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓	()	()
- Descripción de la invención. ✓	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83069642 00000000

Folios: 176

Fecha (AMB): 2003-08-14 00:51:10

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

Oficio N° 08437

ASUNTO:	Radicación N°	03-69882
	Solicitud internacional	PCT/IB2002/00345
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ El solicitante de la solicitud nacional difiere del solicitante de la solicitud internacional. Anexar documentos pertinentes.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 38 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 OCT. 2003.