Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.** 05-12732

54 **TITULO** DERIVADOS DE HETEROARILO COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE LA MATRIZ.

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/41 // A 61K 31/427 A61P 29/00

71 **SOLICITANTE** WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DOMICILIO Delaware, Estados Unidos

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE

22 **BOGOTA, D.C.,** FEBRERO 11, 2005

(FORMA P-10)

SS

05/06

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05012732 [illegible] Folios: 359
Fecha (MM): 2005-02-11 16:34:01
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE PCT [illegible]
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 13 - Marzo - 2005

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE** (71)	**Nombre:** WARNER LAMBERT COMPANY LLC **Dirección:** 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número _____
REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Wold Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olarteraisbeck.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número 79782747Bta TP 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA folio 3 **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/003616 Fecha Agosto 3, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/014366 Fecha Febrero 19, 2004

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE HETEROBIARILO COMO INHIBIDORES DE METALO-PROTEINASA DE LA MATRIZ.**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/41, A61K31/427 // A61P29/00

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Agosto 13, 2002	60/403,162

(9) **Comprobante de pago No.** 10,282 **Fecha** Febrero 10, 2005

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2003/003616

AMY MAE BUNKER
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARK ANTHONY MORRIS
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

PATRICK MICHAEL O'BRIEN
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

MICHAEL WILLIAM WILSON
2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 10,282
FECHA : FEBRERO 10 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05012732 00000000 Folios: 359
Fecha (AMD): 2005-02-11 16:34:01
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37037636	09/02/2005	10,681,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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.

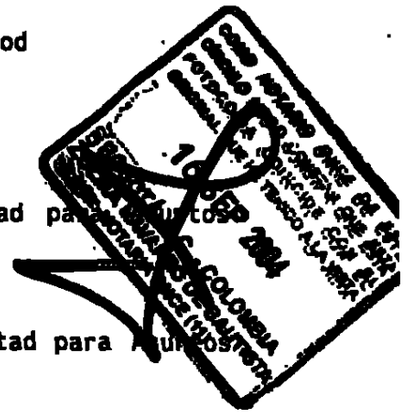
APOSTILLA

(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. Marlen Neira C

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

6

OLARTERAISBECK

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

RECEIVED
JUL 21 2003
PFIZER INC.
PATENT DEPT. NYO

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Poder

El suscrito,

Warner-Lambert Company LLC

domiciliado en

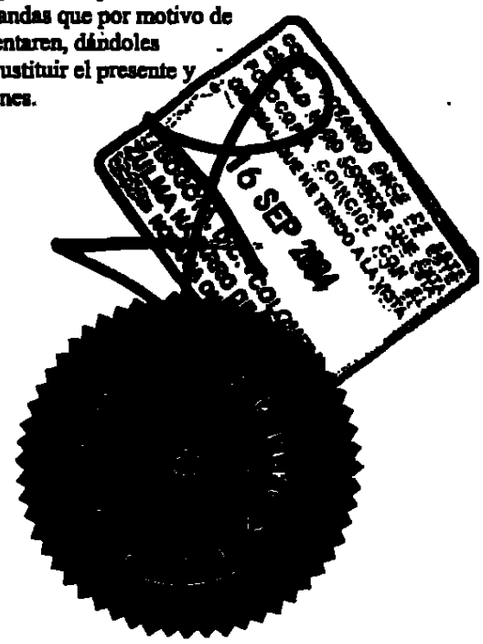
201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



1937

OLARTERAISBECK

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

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.

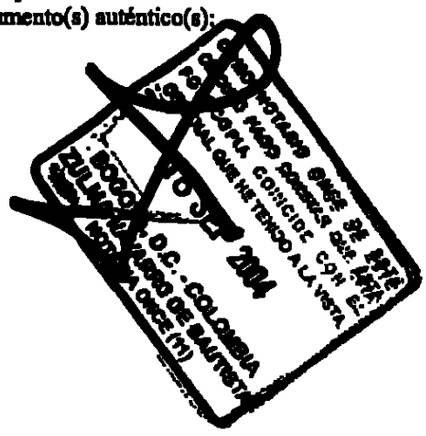
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

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 legitima.

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):



8

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 / a été signé par: K Greenwood

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

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: The Said Notary Public

   Certified/Attesté

5. at London/à 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/sous No: G210433

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: R. Bawden

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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.

COLOMBIA
BOGOTÁ, D.C.
16 SEP 2003

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014366 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/41, C07D 257/04, 417/12, 401/12, 405/12, 403/06, 401/14, 401/04, 401/06, A61K 31/427, 31/4427, A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/IB2003/003616

(22) International Filing Date: 3 August 2003 (03.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/403,162 13 August 2002 (13.08.2002) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BUNKER, Amy, Mae [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). MORRIS, Mark, Anthony [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). O'BRIEN, Patrick, Michael [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). WILSON, Michael, William [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETERO BIARYL DERIVATIVES AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: This invention provides compounds defined by Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, Q, S, T, U, V, and R^2 are as defined in the specification. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in the specification, together with a' pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. The invention also provides methods of inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also provides methods of treating a disease mediated by an MMP-13 enzyme in a patient, comprising administering to the patient a' compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, either alone or in a pharmaceutical composition. The invention also provides methods of treating diseases such as heart disease, multiple sclerosis, osteo- and rheumatoid arthritis, arthritis other than osteo- or rheumatoid arthritis, cardiac insufficiency, inflammatory bowel, disease, heart failure, age-related macular degeneration, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, periodontal diseases, psoriasis, atherosclerosis, and osteoporosis in a patient, comprising administering to the patient a compound of Formula I, or a pharmaceutically, acceptable salt thereof, either alone or in a pharmaceutical composition. The invention also provides combinations, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with another pharmaceutically active, component as described in the specification.

WO 2004/014366 A1

HETERO BIARYL DERIVATIVES AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to hetero biaryl derivatives which inhibit matrix metalloproteinase enzymes and thus are useful for treating diseases resulting from MMP-mediated tissue breakdown such as heart disease, cardiac insufficiency, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, osteo- and rheumatoid arthritis, arthritis other than osteo- or rheumatoid arthritis, heart failure, age-related macular degeneration, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, periodontal diseases, psoriasis, 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 pathogeneais of diseases characterized by the breakdown of extracellular matrix or connective tissues.

Stromelysin-1 and gelatinase A are members of the 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.

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 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.

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, with no effect on others. The MMPs are generally categorized based on their substrate specificity, and indeed the collagenase subfamily of MMP-1, MMP-8, and MMP-13 selectively cleave native interstitial collagens, and thus are associated only with diseases linked to such interstitial collagen tissue. This is evidenced by the recent discovery that MMP-13 alone is over expressed in breast carcinoma, while MMP-1 alone is over expressed in papillary carcinoma (see Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000;122:9648-9654).

Selective inhibitors of MMP-13 include a compound named WAY-170523, which has been reported by Chen et al., supra., 2000, and other compounds are reported in PCT International Patent Application Publication numbers WO 01/63244; WO 00/09485; WO 01/12611; WO 02/34726; and WO 02/34753, and European Patent Application numbers EP 935,963 and EP 1,138,680. Further, United States Patent number 6,008,243 discloses inhibitors of MMP-13. However, no selective or nonselective inhibitor of MMP-13 has been 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

invention is to provide a group of selective MMP-13 inhibitor compounds characterized as being hetero biaryl derivatives.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides an hetero biaryl derived compound defined by Formula I.

Accordingly, embodiments of the invention include:

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

Substituted C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

Substituted C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5- or 6-membered heteroaryl;

Substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

8- to 10-membered heterobiaryl;

Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl;

Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl); and

Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

wherein R^1 and R^2 are not both selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl; and

C_3-C_6 cycloalkyl;

Each R^3 independently is selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S, T, U, and W each are C-R^4; or

One of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are C-R^4; or

Two of S, T, U, and W are N and the other two of S, T, U, and W are C-R^4; or

T is C-R^4 and S, U, and W are each N; or

U is C-R^4 and S, T, and W are each N; or

S is C-R^4 and T, U, and W are each N;

Each R^4 independently is selected from:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; and

CF_3O;

V is a 5-membered heteroarylenyl; and

Q is selected from:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

OC(O);

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(S)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

SC(O);

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

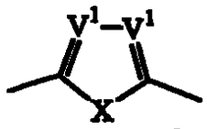
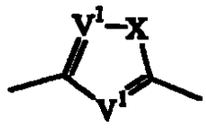
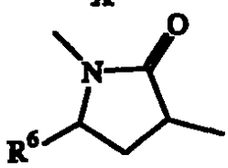
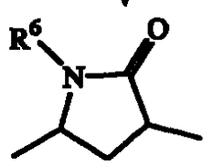
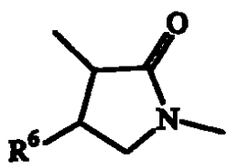
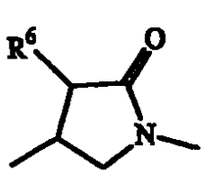
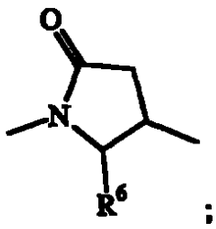
C≡C;

$CH_2C{\equiv}C$;

$C{\equiv}CCH_2$;

$CF_2C{\equiv}C$;

$C{\equiv}CCF_2$;

– or

V is C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5), or C(S)N(R^5); and

Q is selected from:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

$CH(R^6)C(S)$;

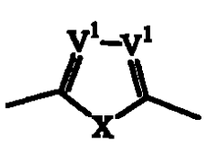
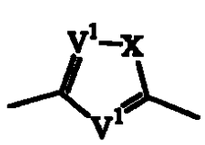
$SC(NR^6)$;

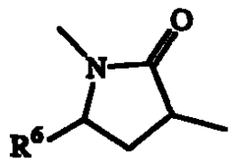
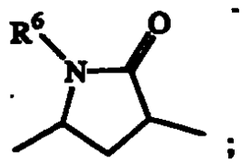
trans-(H)C=C(H);

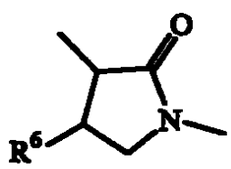
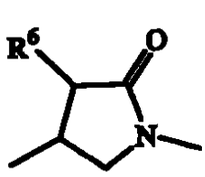
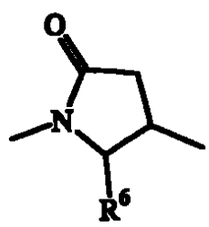
cis-(H)C=C(H);

$C{\equiv}CH_2$;

$C{\equiv}CF_2$;


;

;


;

; and

;

R^5 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl; 3- to 6-membered heterocycloalkyl; phenyl; benzyl; or 5- or 6-membered heteroaryl;

X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl);

Each V^1 is independently C(H) or N;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkylmethyl;

Phenyl;

Phenylmethyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl;

cyano;

CF_3;

(C_1-C_6 alkyl)-OC(O);

$HOCH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(C_1-C_6 alkyl)-N(H)CH_2;

(C_1-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)$;

$N(H)_2C(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(H)$;

$N(H)_2C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$N(H)_2C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)O$;

HO;

$(C_1$-C_6 alkyl)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-N;

O_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S(O);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NS(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$; and

$(C_1$-C_6 alkyl)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

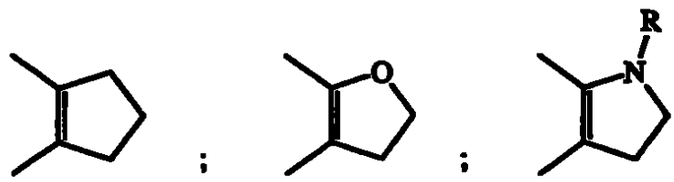
Halo;

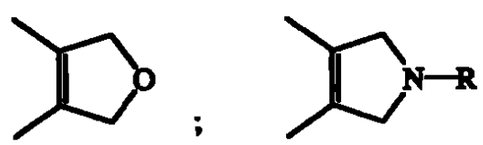
HO_2C; and

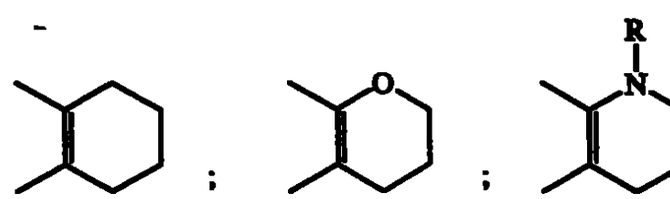
OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

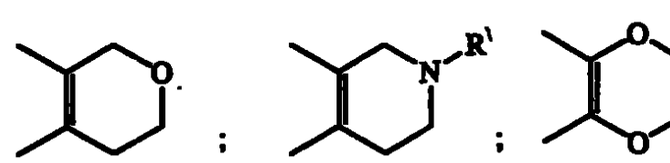
wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

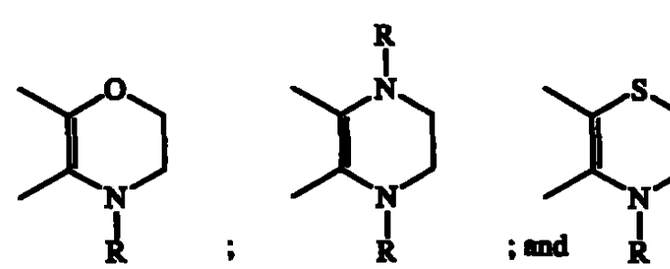
wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:











R is H or C_1-C_6 alkyl;

m is an integer of 0 or 1;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2

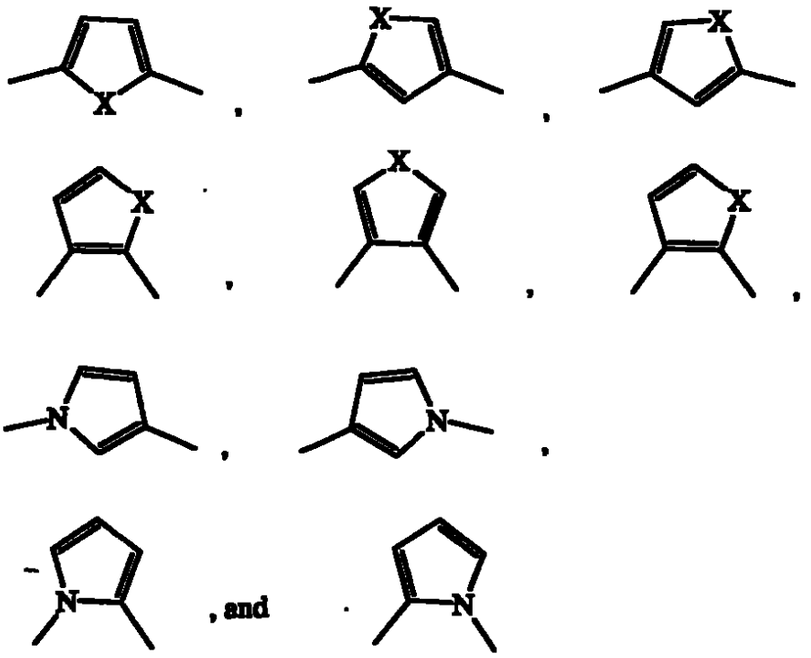
N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N group, the C_1-C_6 alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

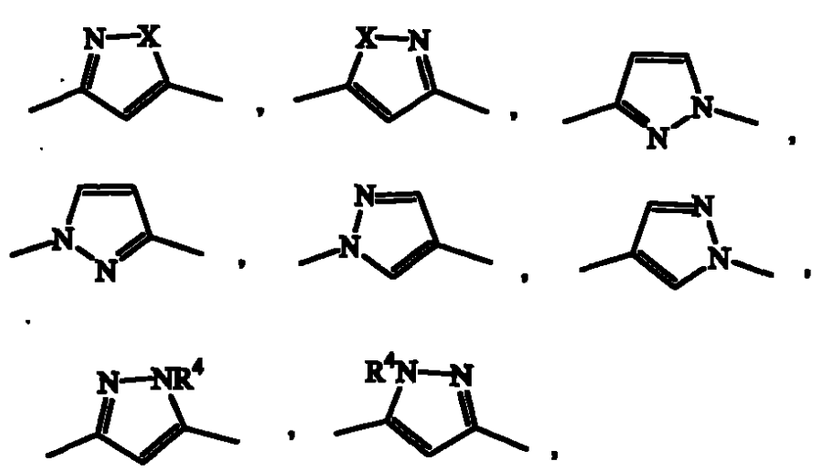
2. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:

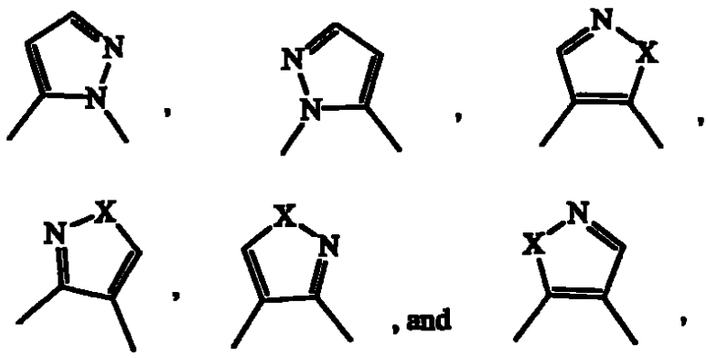


, and

wherein X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl) and V may optionally be unsubstituted or substituted at C(H) or N(H) with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl.

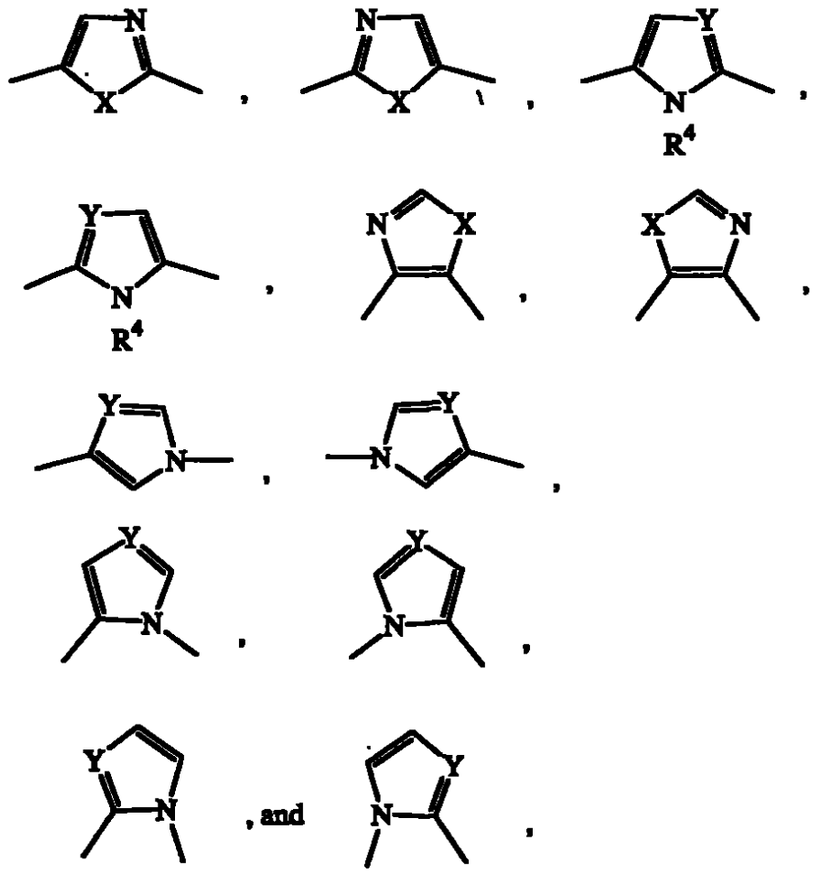
3. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:





wherein X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl), R^4 is H or C_1-C_6 alkyl, and V may optionally be unsubstituted or substituted at C(H) or N(H) with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl.

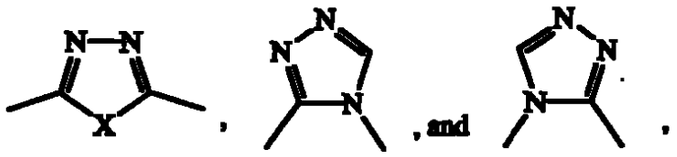
4. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:



wherein X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl), Y is O, S, or N, and R^4 is H or C_1-C_6 alkyl, and V may optionally be unsubstituted or substituted at C(H) or N(H) with

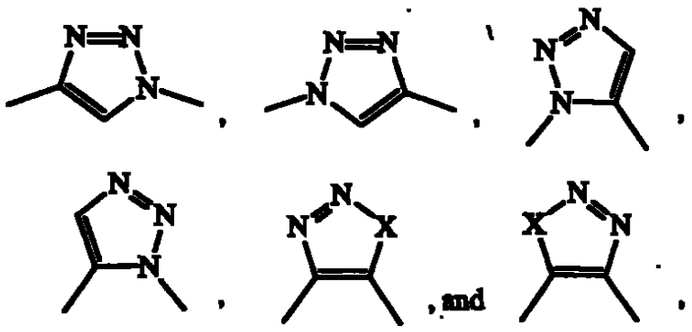
1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl.

5. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:



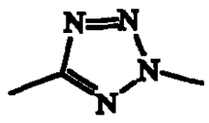
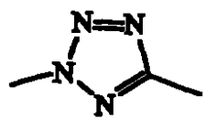
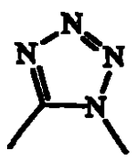
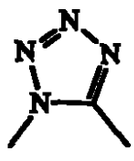
wherein X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl), and V may optionally be unsubstituted or substituted at C(H) with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl.

6. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:



wherein X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl), and V may optionally be unsubstituted or substituted at C(H) with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl.

7. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is selected from the groups:


,

,

, and


8. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is $C(O)N(R^5)$.

9. The compound according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein V is C(O)O.

10. The compound according to any one of Embodiments 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is C≡C, $CH_2C{\equiv}C$, or $CF_2C{\equiv}C$.

11. The compound according to any one of Embodiments 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is OC(O).

12. The compound according to any one of Embodiments 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(R^6)C(O)$.

13. The compound according to any one of Embodiments 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is N(H)C(O).

14. The compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(H)CH_2$ or $N(CH_3)CH_2$.

15. The compound according to any one of Embodiments 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $C{\equiv}CCH_2$ or $C{\equiv}CCF_2$.

16. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each group and each substituent is independently selected.

17. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each group and each substituent is independently selected.

18. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

19. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

20. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, 18, and 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, and 9-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9-membered heteroaryl is 6,5-fused bicyclic ring, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

21. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or

optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

22. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_2-C_6 alkenyl; and

Substituted C_2-C_6 alkenyl.

23. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_1-C_6 alkyl; and

Substituted C_1-C_6 alkyl.

24. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_2-C_6 alkynyl; and

Substituted C_2-C_6 alkynyl.

25. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl).

26. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl

3- to 6-membered heterocycloalkyl;
Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;
Phenyl;
Substituted phenyl;
Naphthyl;
Substituted naphthyl;
5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl; and
Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

27. The compound according to any one of Embodiments 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is H.

28. The compound according to any one of Embodiments 1 to 27, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each C_1-C_6 alkylenyl is CH_2, $C(CH_3)_2$, C(=O), or CF_2.

29. The compound according to any one of Embodiments 1 to 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each C_1-C_6 alkylenyl is CH_2.

30. The compound according to any one of Embodiments 1 to 29, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one substituent is selected from the groups:

CO_2H;
CO_2CH_3;
CH_3O;
F;
Cl;
CN;
CF_3;
$CH_3S(O)_2$;
CH_3; or

wherein at least two substituents are Cl and F, 2 F, or OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring.

31. The compound according to any one of Embodiments 1 to 30, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH.

32. The compound according to any one of Embodiments 1 to 30, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S is C-OCH_3 and T, U, and W are each CH.

33. A compound of Formula II



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

Substituted C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

Substituted C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5- or 6-membered heteroaryl;

Substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

8- to 10-membered heterobiaryl;

Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl;

Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl); and

Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

wherein R^1 and R^2 are not both selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl; and

C_3-C_6 cycloalkyl;

Each R^3 independently is selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S, T, and U each are C-R^4; or

One of S, T, and U is N and the other two of S, T, and U are C-R^4; or

Two of S, T, and U are N and the other one of S, T, and U is C-R^4;

Each R^4 independently is selected from:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; and

CF_3O;

Q is selected from:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

OC(O);

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

SC(O);

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

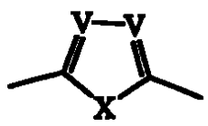
C≡C;

$CH_2C{\equiv}C$;

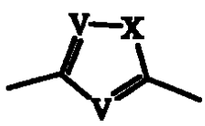
$C{\equiv}CCH_2$;

$CF_2C{\equiv}C$;

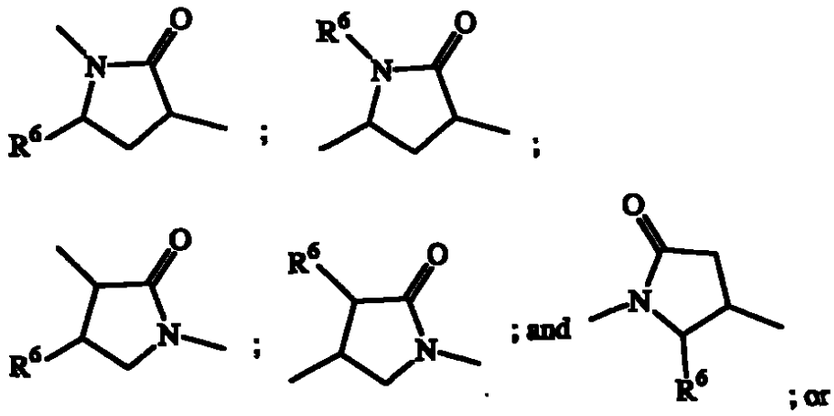
$C{\equiv}CCF_2$;



;



;



R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl; 3- to 6-membered heterocycloalkyl; phenyl; benzyl; or 5- or 6-membered heteroaryl;

X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl);

Each V^1 is independently C(H) or N;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkylmethyl;

Phenyl;

Phenylmethyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl;

cyano;

CF_3;

(C_1-C_6 alkyl)-OC(O);

$HOCH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(C_1-C_6 alkyl)-N(H)CH_2;

(C_1-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H)C(O);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H)C(O)N(H);

$N(H)_2C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H)C(O)N(C_1-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)N(H);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)N(C_1-C_6 alkyl);

$N(H)_2C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H)C(O)O;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)O;

$H\bar{O}$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-N;

O_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S(O);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NS(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$; and

$(C_1$-C_6 alkyl)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

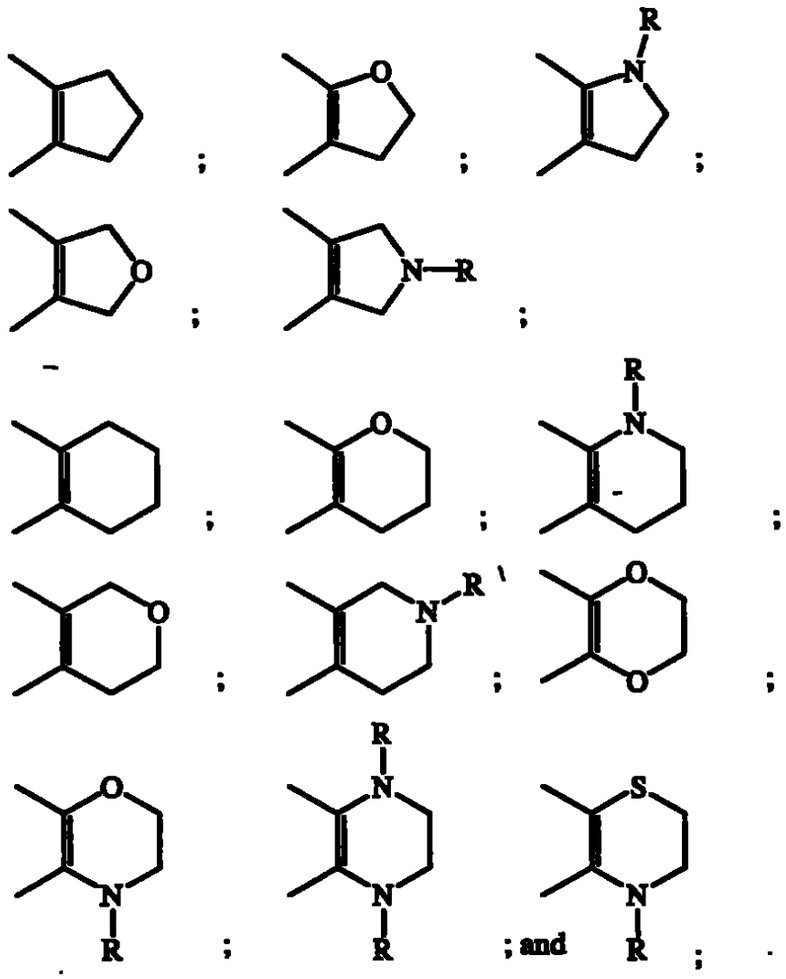
Halo;

HO_2C; and

OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:



; and ;

R is H or C_1-C_6 alkyl;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O

atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N group, the C_1-C_6 alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

34. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is OC(O).

35. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is OCH_2.

36. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(R^6)C(O)$.

37. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is N(H)C(O).

38. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(R^6)CH_2$.

39. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(H)CH_2$.

40. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is $N(CH_3)CH_2$.

41. The compound according to Embodiment 33, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is C≡C, $CH_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCH_2$, $CF_2C{\equiv}C$, or $C{\equiv}CCF_2$.

42. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each group and each substituent is independently selected.

43. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each group and each substituent is independently selected.

44. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings,

respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

45. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

46. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, 44, and 45, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

5-, 6-, and 9-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9-membered heteroaryl is 6,5-fused bicyclic ring, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

47. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

48. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_2-C_6 alkenyl; and

Substituted C_2-C_6 alkenyl.

49. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_1-C_6 alkyl; and

Substituted C_1-C_6 alkyl.

50. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_2-C_6 alkynyl; and

Substituted C_2-C_6 alkynyl.

51. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl).

52. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is independently selected from:

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl; and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

53. The compound according to any one of Embodiments 33 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein one of R^1 and R^2 is H.

54. The compound according to any one of Embodiments 33 to 53, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each C_1-C_6 alkylenyl is CH_2, $C(CH_3)_2$, C(=O), or CF_2.

55. The compound according to any one of Embodiments 33 to 54, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each C_1-C_6 alkylenyl is CH_2.

56. The compound according to any one of Embodiments 33 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein at least one substituent is selected from the groups:

CO_2H;

CO_2CH_3;

CH_3O;

F;

Cl;

CN;

CF_3;

$CH_3S(O)_2$;

CH_3; or

wherein at least two substituents are Cl and F, 2 F, or OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring.

57. The compound according to any one of Embodiments 33 to 56, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, and U are each CH.

58. The compound according to any one of Embodiments 33 to 57, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S is C-OCH_3 and T and U are each CH.

59. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid;

4-({3-[2-(3-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

4-({3-[2-(3-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid;

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-benzamide;

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide;

N-Benzyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide;

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide; and

N-(4-Methoxy-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

60. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-({3-[2-(4-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

4-({3-[2-(4-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid;

4-({3-[2-(3-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

4-({3-[2-(3-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid;

N-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide;

N-(2,3-Difluoro-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; and

N-(4-Fluoro-benzyl)-2-methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

61. The compound according to Embodiment 33, named:

N-Benzyl-3-[2-(4-cyano-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

62. The compound according to Embodiment 33, named:

4-{[3-(2-Thiazol-2-ylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzoylamino]-methyl}-benzoic acid methyl ester; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

63. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-{[3-(2-But-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzoylamino]-methyl}benzoic acid methyl ester;

N-Benzyl-3-(2-but-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamide; and

3-(2-But-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-N-(3-methoxy-benzyl)-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

64. The compound according to Embodiment 33, selected from:

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-thiazol-2-ylmethyl-benzamide;

N-2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide;

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-benzamide;

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamide;

N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; and

N-Furan-2-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

65. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-(5-{3-[(Pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; and

4-(5-{3-[(2-Methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

66. The compound according to Embodiment 33, named:

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamide; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

67. The compound according to Embodiment 33, named:
N-Isopropyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

68. The compound according to Embodiment 33, named:
3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamide; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

69. The compound according to Embodiment 33, named:
4-(5-{3-[(Methyl-pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

70. The compound according to Embodiment 33, selected from:
4-({2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid;
4-({2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid; and
2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

71. The compound according to Embodiment 33, named:
Benzyl{3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyl}-amine hydrochloride; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

72. The compound according to Embodiment 33, selected from:
(4-Methanesulfonyl-benzyl)-{3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyl}-amine; and

4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5yl]-benzylamino}-methyl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

73. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-{3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyloxymethyl}-benzoic acid; and

4-{3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyloxy}-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

74. The compound according to Embodiment 33, selected from:

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; and

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

75. The compound according to Embodiment 33, named:

4-{5-[3-(3-Methyl-3-phenyl-but-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

76. The compound according to Embodiment 33, named:

4-{5-[3-(3-Imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-phenyl]-terazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of this invention is a compound of Formula I selected from:

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid;

1-[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid;

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzamide;

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-2-methyl-benzoic acid; and

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of this invention is a compound of Formula I selected from:

2-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-oxazole-4-carboxylic acid; and

2-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-thiazole-4-carboxylic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of this invention is a compound of Formula I selected from:

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6-methyl-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid;

4-{5-[2-(3,4-Difluoro-benzylcarbamoyl)-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid;

4-{5-[2-(3,4-Difluoro-benzylcarbamoyl)-6-methyl-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; and

4-(5-{2-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-carbamoyl]-pyridin-4-yl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of this invention is a compound of Formula I selected from:

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(2-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-phenyl}-oxazol-5-yl)-benzoic acid;

4-(2-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-oxazol-5-yl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzoic acid;

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-benzoic acid;

4-(2-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-phenyl}-oxazol-5-yl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

77. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

78. The pharmaceutical composition according to Embodiment 77, comprising a compound of Formula I according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

79. A method for inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal an MMP-13 inhibiting amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

80. The method according to Embodiment 79, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

81. A method for treating a disease mediated by an MMP-13 enzyme, comprising administering to a patient suffering from such a disease a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

82. The method according to Embodiment 81, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

83. A method for treating arthritis, comprising administering to a patient suffering from an arthritis disease a nontoxic antiarthritic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

84. The method according to Embodiment 83, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

85. A method for treating osteoarthritis, comprising administering to a patient suffering from osteoarthritis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

86. The method according to Embodiment 85, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

87. A method for treating rheumatoid arthritis, comprising administering to a patient suffering from rheumatoid arthritis a nontoxic effective amount of a

compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

88. The method according to Embodiment 87, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

89. A method for treating psoriatic arthritis, comprising administering to a patient suffering from psoriatic arthritis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

90. The method according to Embodiment 89, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

91. A method for treating a cancer, comprising administering to a patient suffering from a cancer a nontoxic anti-cancer effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

92. The method according to Embodiment 91, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

93. A method for treating breast carcinoma, comprising administering to a patient suffering from breast carcinoma a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

94. The method according to Embodiment 93, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

95. A method for treating atherosclerosis, comprising administering to a patient suffering from atherosclerosis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

96. The method according to Embodiment 95, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

97. A method for treating inflammation, comprising administering to a patient suffering from inflammation a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

98. The method according to Embodiment 97, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

99. A method for treating heart failure, comprising administering to a patient suffering from heart failure a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

100. The method according to Embodiment 99, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

101. A method for treating age-related macular degeneration, comprising administering to a patient suffering from age-related macular degeneration a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

102. The method according to Embodiment 101, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

103. A method for treating chronic obstructive pulmonary disease, comprising administering to a patient suffering from chronic obstructive pulmonary disease a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

104. The method according to Embodiment 103, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

105. A method for treating heart disease, comprising administering to a patient suffering from heart disease a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

106. The method according to Embodiment 105, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

107. A method for treating multiple sclerosis, comprising administering to a patient suffering from multiple sclerosis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

108. The method according to Embodiment 107, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

109. A method for treating psoriasis, comprising administering to a patient suffering from psoriasis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

110. The method according to Embodiment 109, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

111. A method for treating asthma, comprising administering to a patient suffering from asthma a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

112. The method according to Embodiment 111, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

113. A method for treating cardiac insufficiency, comprising administering to a patient suffering from cardiac insufficiency a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

114. The method according to Embodiment 113, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

115. A method for treating inflammatory bowel disease, comprising administering to a patient suffering from inflammatory bowel disease a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

116. The method according to Embodiment 115, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

117. A method for treating osteoporosis, comprising administering to a patient suffering from osteoporosis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

118. The method according to Embodiment 117, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

119. A method for treating periodontal diseases, comprising administering to a patient suffering from periodontal diseases a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

120. The method according to Embodiment 119, wherein the compound of Formula I is according to any one of Embodiments 2 to 76, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

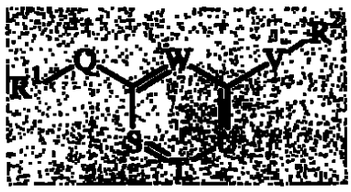
121. The method according to any one of Embodiments 79 to 120, wherein the compound of Formula I according to Embodiment 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as a pharmaceutical composition according to Embodiment 77 or 78.

122. The compound according to Embodiment 1, wherein S is N and Q is N(H)C(O).

123. The compound according to Embodiment 1, wherein W is N and Q is N(H)C(O).

Another aspect of this invention is a method of synthesizing a compound of Formula I according to the methods described below.

Another aspect of this invention is a compound of Formula Ia



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from: Substituted C_1-C_6 alkyl, Substituted C_2-C_6 alkenyl, Substituted C_2-C_6 alkynyl, Substituted C_3-C_6 cycloalkyl, Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl, Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl), Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl), 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl), Phenyl, Substituted phenyl, 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl, Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl, R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl), Phenyl, Substituted phenyl, 5- or 6-membered heteroaryl, Substituted 5- or 6-membered heteroaryl, 8- to 10-membered heterobiaryl, Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl, Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl), Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl), Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl), Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl), Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl), Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl), Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl), and Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

Each R^3 independently is selected from: Substituted C_1-C_6 alkyl, Substituted C_3-C_6 cycloalkyl, Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl), 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl), Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl), Phenyl, Substituted phenyl, 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl, Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S, T, U, and W each are C-R^4; or

One of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are C-R^4; or

Two of S, T, U, and W are N and the other two of S, T, U, and W are C-R^4; or

T is C-R^4 and S, U, and W are each N; or

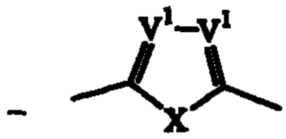
U is C-R^4 and S, T, and W are each N; or

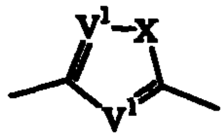
S is C-R^4 and T, U, and W are each N;

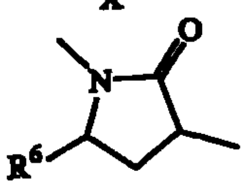
Each R^4 independently is selected from: H, F, CH_3, CF_3, C(O)H, CN, HO, CH_3O, $C(F)H_2O$, $C(H)F_2O$, and CF_3O;

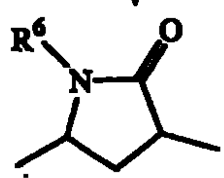
V is a 5-membered heteroarylenyl; and

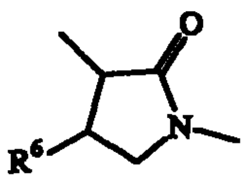
Q is selected from: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, SC(O), $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, $CH_2C≡C$, $C≡CCH_2$, $CF_2C≡C$, $C≡CCF_2$,

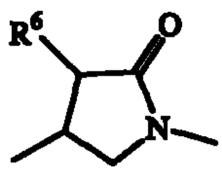


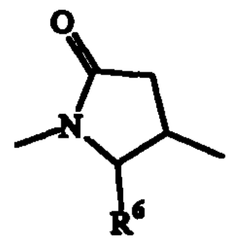
;


;


;


;


;


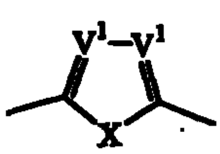
; and


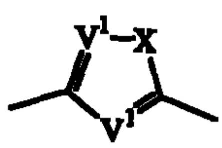
;

or

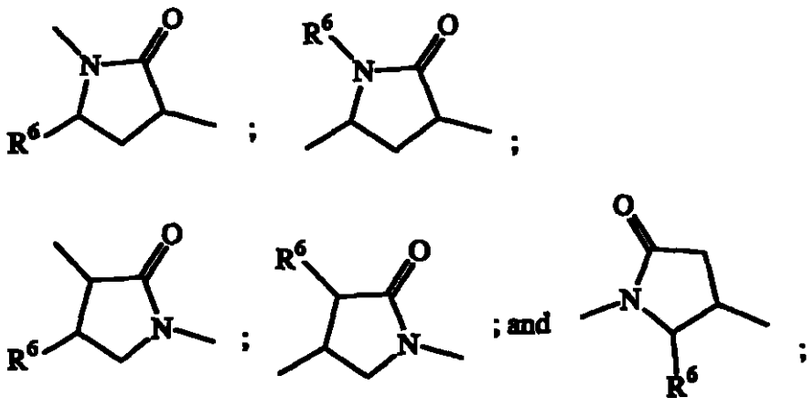
V is C(O)O, C(S)O, $C(O)N(R^5)$, or $C(S)N(R^5)$; and

Q is selected from: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), $C≡CCH_2$, $C≡CCF_2$,



;


;



R^5 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl; 3- to 6-membered heterocycloalkyl; phenyl; benzyl; or 5- or 6-membered heteroaryl;

X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl);

Each V^1 is independently C(H) or N;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkylmethyl, Phenyl, Phenylmethyl, 3- to 6-membered heterocycloalkyl, 3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl, cyano, $\overline{CF_3}$, (C_1-C_6 alkyl)-OC(O), $HOCH_2$, (C_1-C_6 alkyl)-OCH_2, H_2NCH_2, (C_1-C_6 alkyl)-N(H)CH_2, (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2, $N(H)_2C(O)$, (C_1-C_6 alkyl)-N(H)C(O), (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NC(O), $N(H)_2C(O)N(H)$, (C_1-C_6 alkyl)-N(H)C(O)N(H), $N(H)_2C(O)N(C_1$-C_6 alkyl), (C_1-C_6 alkyl)-N(H)C(O)N(C_1-C_6 alkyl), (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)N(H), (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)N(C_1-C_6 alkyl), $N(H)_2C(O)O$, (C_1-C_6 alkyl)-N(H)C(O)O, (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NC(O)O, HO, (C_1-C_6 alkyl)-O, CF_3O, $CF_2(H)O$, $CF(H)_2O$, H_2N, (C_1-C_6 alkyl)-N(H), (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N, O_2N, (C_1-C_6 alkyl)-S, (C_1-C_6 alkyl)-S(O), (C_1-C_6 alkyl)-$S(O)_2$, (C_1-C_6 alkyl)$_2$-NS(O), (C_1-C_6 alkyl)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-(C_1-C_8 alkylenyl)$_m$, (C_1-C_6 alkyl)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl)$_m$, HO-C(=O)-(C_1-C_3 alkylenyl), HO-C(=O)-(C_3-C_6 cycloalkylen-1-yl), Phenyl substituted with 1 or two substituents selected from F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, C(=O)CH_3, and CF_3, 5- or 6-membered heteroaryl, 5- or 6-membered heteroaryl substituted with 1 substituent

selected from F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$, and CF_3, SO_3H, PO_3H_2, and R^7R^{7a}-$(J)_m$-$N(H)CH_2$, wherein m is an integer of 0 or 1; J is N-C(=O); and R^7 and R^{7a} are independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_6 alkyl)-C(=O), C_1-C_6 alkyl substituted with 1 or 2 OH, C_1-C_3 alkyl-O-(C_1-C_3 alkylenyl), 5- or 6-membered heteroaryl-C(=O), and (C_1-C_6 alkyl)-$S(O)_2$; or R^7 and R^{7a} may be taken together with the nitrogen atom to which they are both bonded to form (i) a 3- to 6-membered heterocycloalkyl, optionally substituted with a CH_3 or oxo (i.e., =O), containing the nitrogen atom, 0 or 1 O or S atoms, and carbon atoms or (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl containing the nitrogen atom, 0 or 1 additional N atom, and carbon atoms;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

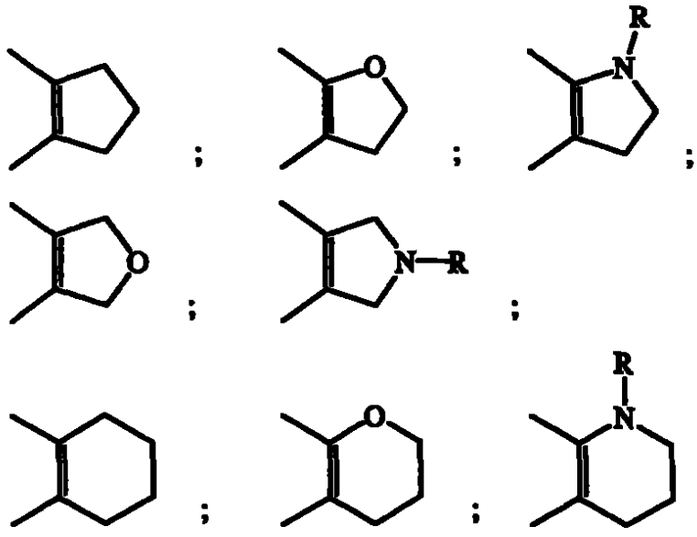
Halo;

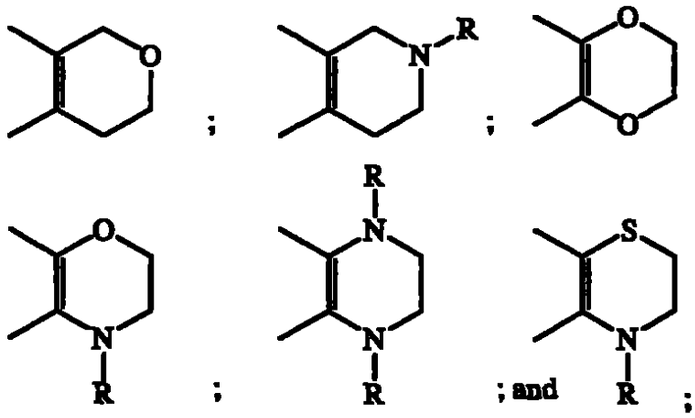
HO_2C; and

OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:





R is H or C_1-C_6 alkyl;

m is an integer of 0 or 1;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

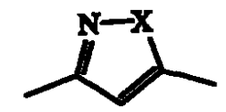
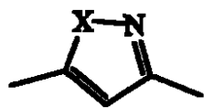
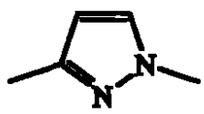
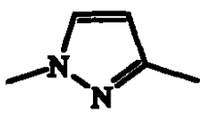
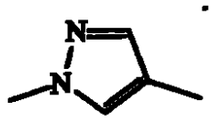
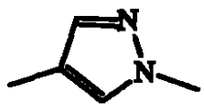
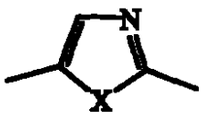
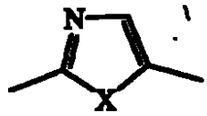
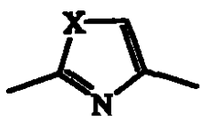
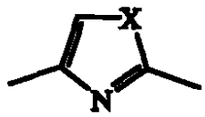
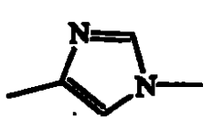
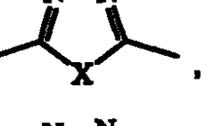
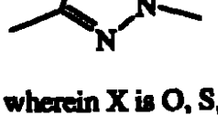
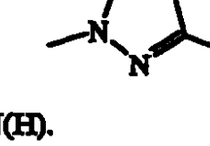
wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any $(C_1\text{-}C_6$ alkyl$)_2$-N group, the $C_1\text{-}C_6$ alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

Another aspect of this invention is the compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and V is selected from the groups:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

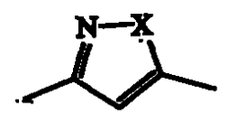
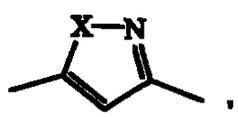
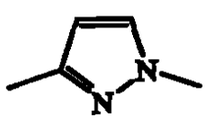
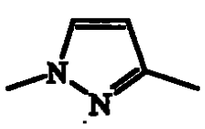
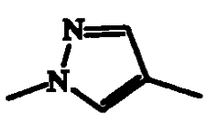
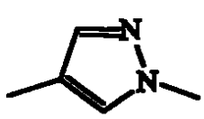
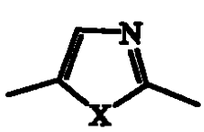
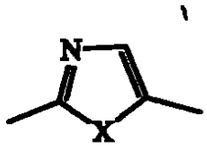
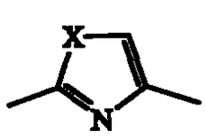
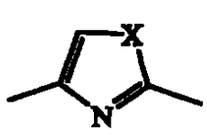
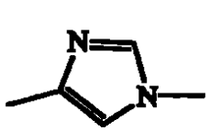
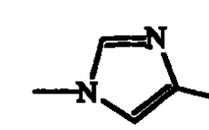
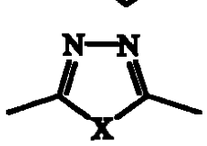
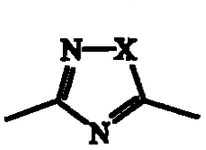
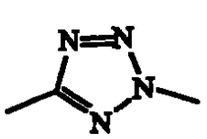
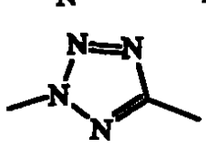
, and

,

wherein X is O, S, or N(H).

Another aspect of this invention is the compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and Q is C≡C or $N(R^6)C(O)$.

Another aspect of this invention is the compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and Q is selected from:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, and

,

wherein X is O, S, or N(H).

Another aspect of this invention is the compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

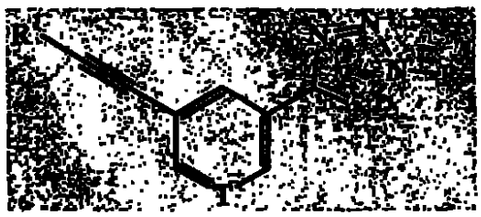
5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

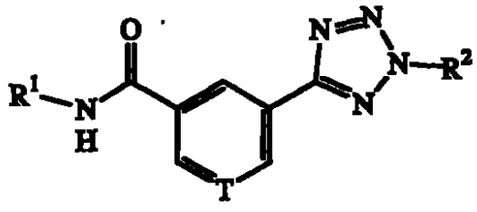
wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

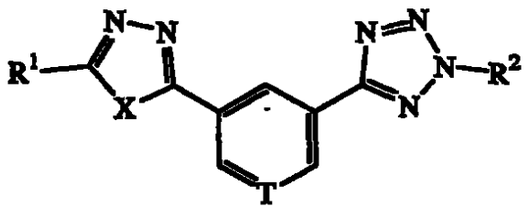
Another aspect of this invention is the compound of Formula Ia of Formulas IIa, III, IV, V, VI, VII, or VIII



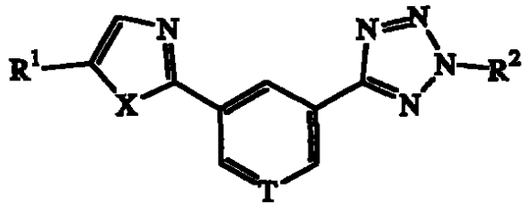
IIa



III



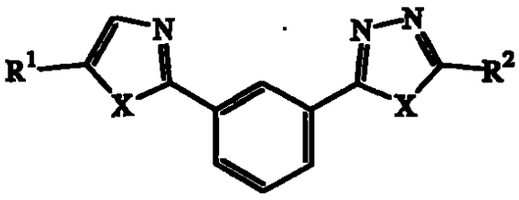
IV



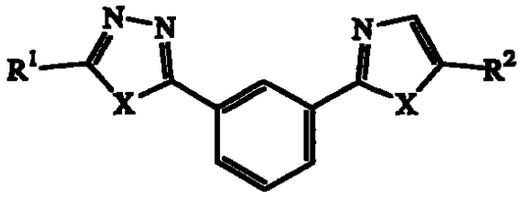
V



VI



VII



VIII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein T is CH or N, X is O, S, or N(H), and and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

Another aspect of this invention is a compound of Formula Ia selected from:

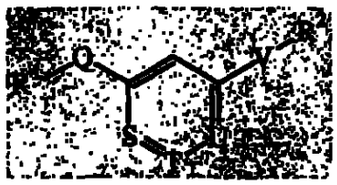
4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (B5); and

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention provides compounds defined by Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1, Q, S, T, U, V, and R^2 are as defined above.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above, together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The invention also provides methods of inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides methods of treating a disease mediated by an MMP-13 enzyme in a patient, comprising administering to the patient a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, either alone or in a pharmaceutical composition.

The invention also provides methods of treating diseases such as heart disease, multiple sclerosis, osteo- and rheumatoid arthritis, arthritis other than osteo- or rheumatoid arthritis, cardiac insufficiency, inflammatory bowel disease, heart failure, age-related macular degeneration, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, periodontal diseases, psoriasis, atherosclerosis, and osteoporosis in a patient, comprising administering to the patient a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, either alone or in a pharmaceutical composition.

The invention also provides combinations, comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with another pharmaceutically active component as described.

As seen above, the groups of Formula I include "C_1-C_6 alkyl" groups. C_1-C_6 alkyl groups are straight and branched carbon chains having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of C_1-C_6 alkyl groups include methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2,2-dimethylethyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, and 1-hexyl.

The phrase "substituted C_1-C_6 alkyl" means a C_1-C_6 alkyl group as defined above that is substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted C_1-C_6 alkyl groups include CH_2OH, CF_2OH, $CH_2C(CH_3)_2CO_2CH_3$, CF_3, $C(O)CF_3$, $C(O)$-CH_3, $(CH_2)_4$-S-CH_3, $CH(CO_2H)CH_2CH_2C(O)NMe_2$, $(CH_2)_5NH$-$C(O)$-NH_2, CH_2-CH_2-C(H)-(4-fluorophenyl), $CH(OCH_3)CH_2CH_3$, $CH_2SO_2NH_2$, and $CH(CH_3)CH_2CH_2OC(O)CH_3$.

The term "C_2-C_6 alkenyl" means a straight or branched, unsubstituted hydrocarbon group having from 2 to 6 carbon atoms and 1 or 2 carbon-carbon double bonds, and include allenyl groups. Typical examples of C_2-C_6 alkenyl groups include ethenyl, 1-propen-1-yl, 1-propen-2-yl, 2-propen-1-yl, 1-buten-3-yl, 2-penten-2-yl, and 1-hexen-6-yl.

The phrase "substituted C_2-C_6 alkenyl" means a C_2-C_6 alkenyl as defined above, which is substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted C_2-C_6 alkenyl groups include C(H)=C(H)CH_2OH, $CH=CF_2$, $CH_2C(H)=C(H)-(CH_2)_2CF_2OH$, $CH_2C(=CH_2)CO_2CH_3$, C(H)=C(H)-CF_3, CH_2-CH_2-C(H)=C(H)-C(O)-CH_3, C(H)=C(CH_3)-S-CH_3, C(H)=C(H)-C(H)=C(CH_3)-CO_2Me, and C(H)=C=C(H)OC(O)CH_3.

The term "C_2-C_6 alkynyl" means a straight or branched, unsubstituted hydrocarbon group having from 2 to 6 carbon atoms and 1 or 2 carbon-carbon triple bonds. Typical examples of C_2-C_6 alkynyl groups include ethenyl, 1-propyn-1-yl, 1-propyn-3-yl, 1-butyn-3-yl, 2-pentyn-1-yl, and 1-hexyn-6-yl.

The phrase "substituted C_2-C_6 alkynyl" means a C_2-C_6 alkynyl as defined above, which is substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted C_2-C_6 alkynyl groups include C≡CCH_2OH, C≡CF, $CH_2C≡C-(CH_2)_2CF_2OH$, C≡C-$CH_2CO_2CH_3$, $CH_2C≡C-CF_3$, CH_2-CH_2-C≡C-C(O)-CH_3, C≡C-S-CH_3, and C≡C-C(O)OC(O)CH_3.

The term "C_3-C_6 cycloalkyl" means an unsubstituted cyclic hydrocarbon group having from 3 to 6 carbon atoms. C_3-C_6 cycloalkyl may optionally contain one carbon-carbon double bond. The group C_3-C_6 cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopenten-1-yl, cyclopenten-4-yl, and cyclohexyl.

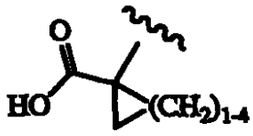
The phrase "substituted C_3-C_6 cycloalkyl" means a C_3-C_6 cycloalkyl as defined above, which is substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted C_3-C_6 cycloalkyl

groups include 1-hydroxy-cyclopropyl, cyclobutanon-3-yl, 3-(3-phenyl-ureido)-cyclopent-1-yl, and 4-carboxy-cyclohexyl.

The phrase "3- to 6-membered heterocycloalkyl" means an unsubstituted saturated cyclic group having carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other. Optionally, a 3- to 6-membered heterocycloalkyl may contain one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond. Illustrative examples of 3- to 6-membered heterocycloalkyl includes aziridin-1-yl, 1-oxa-cyclobutan-2-yl, tetrahyrdofuran-3-yl, morpholin-4-yl, 2-thiacyclohex-1-yl, 2-oxo-2-thiacyclohe-1-yl, 2,2-dioxo-2-thiacyclohex-1-yl, and 4-methyl-piperazin-2-yl.

The phrase "substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl" means a 3- to 6-membered heterocycloalkyl as defined above, which is substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl include 2-hydroxy-aziridin-1-yl, 3-oxo-1-oxacyclobutan-2-yl, 2,2-dimethyl-tetrahydrofuran-3-yl, 3-carboxy-morpholin-4-yl, and 1-cyclopropyl-4-methyl-piperazin-2-yl.

The term "HO-C(=O)-(C_3-C_6 cycloalkylen-1-yl)" means a radical group of formula (A)



(A)

The term "C_1-C_6 alkylenyl" means a saturated hydrocarbon diradical that is straight or branched and has from 1 to 6 carbon atoms. C_1-C_6 alkylenyl having from 2 to 6 carbon atoms may optionally contain one carbon-carbon double bond. Illustrative examples of C_1-C_6 alkylenyl include CH_2, CH_2CH_2, $C(CH_3)H$, $C(H)(CH_3)CH_2CH_2$, and $CH_2C(H)=C(H)CH_2$. Analogously, C_1-C_3 alkylenyl means a saturated hydrocarbon diradical that is straight or branched and has from 1 to 3 carbon atoms.

The phrase "C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a C_3-C_6 cycloalkyl, as defined above, bonded through a C_1-C_6 alkylenyl, as defined above.

The phrase "Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl)-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a substituted C_3-C_6 cycloalkyl, as defined above, bonded through a C_1-C_6 alkylenyl, as defined above.

The phrase "3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a 3- to 6-membered heterocycloalkyl, as defined above, bonded through a C_1-C_6 alkylenyl, as defined above.

The phrase "Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl, as defined above, bonded through a C_1-C_6 alkylenyl, as defined above.

The phrase "Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a phenyl group bonded through a C_1-C_6 alkylenyl diradical, wherein C_1-C_6 alkylenyl is as defined above. Illustrative examples of phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl) include benzyl, 2-phenylethyl, 1-phenyl-prop-1-yl, and 3-phenyl-pentyl.

The phrase "Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl) as defined above, which is substituted on phenyl and/or C_1-C_6 alkylenyl with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl) include 4-fluoro-phenylmethyl, 2-(4-carboxy-phenyl)-ethyl, 1-(2,4-dimethoxy-phenyl)-2-oxo-propyl, and 1-phenyl-5,5-difluoropentyl.

The term "naphthyl" includes 1-naphthyl and 2-napthyl.

The phrase "Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a naphthyl group as defined above bonded through a C_1-C_6 alkylenyl diradical, wherein C_1-C_6 alkylenyl is as defined above. Illustrative examples of naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl) include naphth-1-ylmethyl, 2-(naphth-1-yl)ethyl, and 3-(naphth-2-yl)-1-pentyl.

The phrase "Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl)" means a naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl) as defined above, which is substituted on naphthyl and/or C_1-C_6 alkylenyl with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above. Illustrative examples of substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl) include 4-fluoro-(naphth-1-yl)methyl, 2-(4-carboxy-(naphth-1-yl))-ethyl, 1-(2,4-dimethoxy-(naphth-1-yl))-2-oxo-propyl, and 1-(naphth-2-yl)-5,5-difluoropentyl.

The phrase "5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl" means a 5-membered, monocyclic heteroaryl, a 6-membered, monocyclic heteroaryl, a 9-membered, 6,5-fused bicyclic heteroaryl, or a 10-membered, 6,6-fused bicyclic

heteroaryl, having carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein at least one of the 2 fused rings is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other, which are as defined below:

(i) The phrase "5-membered, monocyclic heteroaryl" means a 5-membered, monocyclic, aromatic ring group as defined above having carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N. Illustrative examples of a 5-membered, monocyclic heteroaryl include thiophen-2-yl, furan-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrrol-1-yl, imidazol-4-yl, isoxazol-3-yl, oxazol-2-yl, thiazol-4-yl, tetrazol-1-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, and pyrazol-3-yl;

(ii) The phrase "6-membered, monocyclic heteroaryl" means a 6-membered, monocyclic, aromatic ring group as defined above having carbon atoms and 1 or 2 N. Illustrative examples of a 6-membered, monocyclic heteroaryl include pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyridazin-4-yl, and pyrazin-2-yl;

(iii) The phrase "9-membered, 6,5-fused bicyclic heteroaryl" means a 9-membered aromatic, fused-bicyclic ring group as defined above having carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N. Illustrative examples of a 9-membered, fused-bicyclic heteroaryl include indol-2-yl, indol-6-yl, iso-indol-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzimidazol-1-yl, benztriazol-1-yl, benztriazol-5-yl, benzoxazol-2-yl, benzothiophen-5-yl, benzofuran-3-yl, and indan-1-yl; and

(iv) The phrase "10-membered, 6,5-fused bicyclic heteroaryl" means a 10-membered aromatic, fused-bicyclic ring group as defined above having carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N. Illustrative examples of a 10-membered, fused-bicyclic heteroaryl include quinolin-2-yl, isoquinolin-7-yl, and benzopyrimidin-2-yl.

The phrase "substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl" means a 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl as defined above, which is substituted on a carbon (CH) atom and/or nitrogen [N(H)] atom in the case of 5-, 9-, and 10-

membered heteroaryl, with from 1 to 4 substituents independently selected from the list above.

Illustrative examples of substituted 5-membered, monocyclic heteroaryl groups include 2-hydroxy-oxoazol-4-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 1-methylimidazol-5-yl, 1-propyl-pyrrol-2-yl, 1-acetyl-pyrazol-4-yl, 1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl, and 2-hexyl-tetrazol-5-yl.

Illustrative examples of substituted 6-membered, monocyclic heteroaryl groups include 4-acetyl-pyridin-2-yl, 3-fluoro-pyridin-4-yl, 5-carboxy-pyrimidin-2-yl, 6-tertiary butyl-pyridazin-4-yl, 5-hdyroxymethyl-pyrazin-2-yl, and 1H-pyridin-4-one-1-yl.

Illustrative examples of substituted 9-membered, fused-bicyclic heteroaryl include 3-(2-aminomethyl)-indol-2-yl, 2-carboxy-indol-6-yl, 1-(methanesulfonyl)-iso-indol-2-yl, 5-trifluorometyl-6,7-difluoro-4-hydroxymethyl-benzimidazol-2-yl, 4-(3-methylureido)-2-cyano-benzimidazol-1-yl, 1-methylbenzimidazol-6-yl, 1-acetylbenztriazol-7-yl, 1-methanesulfonyl-indol-3-yl, 1-cyano-6-aza-indol-5-yl, and 1-(2,6-dichlorophenylmethyl)-benzpyrazol-3-yl.

Illustrative examples of substituted 10-membered, fused-bicyclic heteroaryl include 5,7-dichloro-quinolin-2-yl, isoquinolin-7-yl-1-carboxylic acid ethyl ester, and 3-bromo-benzopyrimidin-2-yl.

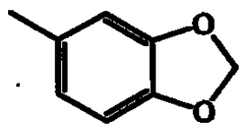
The phrase "5-membered heteroarylenyl" means a 5-membered, monocyclic, aromatic ring diradical group having carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N. Optionally, heteroarylenyl may be unsubstituted or substituted on a carbon atom (CH) or nitrogen atom [N(H)] with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl Illustrative examples of a 5-membered heteroarylenyl include thiophen-2,5-diyl, furan-2,3-di-yl, pyrrol-1,3-di-yl, imidazol-1,4-diyl, tetrazol-2,5-diyl, tetrazol-1,5-dicyl, oxadiazol-3,5-diyl, thiazol-2,4-diyl, and pyrazol-1,3-diyl.

Preferred substituents for substituted phenyl, substituted naphthyl (i.e., substituted 1-naphthyl or substituted 2-naphthyl), and preferred substituents at carbon atoms for substituted 5-membered, monocyclic heteroaryl, substituted 6-membered, monocyclic heteroaryl, and substituted 9- or 10-membered, fused-

bicyclic heteroaryl are C_1-C_4 alkyl, halo, OH, O-C_1-C_4 alkyl, oxo ("=O"), 1,2-methylenedioxy, CN, NO_2, N_3, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $OC(O)$-C_1-C_4 alkyl, C(O)-H, CO_2H, CO_2-(C_1-C_4 alkyl), C(O)-N(H)OH, $C(O)NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)N(Me)_2$, $NHC(O)CH_3$, $N(H)C(O)NH_2$, SH, S-C_1-C_4 alkyl, C≡CH, C(=NOH)-H, $C(=NOH)-CH_3$, CH_2OH, CH_2NH_2, $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, C(H)F-OH, CF_2-OH, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, S(O)-CH_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CF_3$, or $NHS(O)_2CH_3$.

Especially preferred substituents are 1,2-methylenedioxy, methoxy, ethoxy, -O-C(O)CH_3, carboxy, carbomethoxy, and carboethoxy.

The term "1,2-methylenedioxy" means the diradical group -O-CH_2-O-, wherein the substituent 1,2-methylenedioxy is bonded to adjacent carbon atoms of the group which is substituted to form a 5-membered ring. Illustrative examples of groups substituted by 1,2-methylenedioxy include 1,3-benzoxazol-5-yl of formula B



B

which is a phenyl group substituted by 1,2-methylenedioxy.

A fused-bicyclic group is a group wherein two ring systems share two, and only two, atoms.

It should be appreciated that the groups heteroaryl or heterocycloalkyl may not contain two ring atoms bonded to each other which atoms are oxygen and/or sulfur atoms.

The term "oxo" means =O. Oxo is attached at a carbon atom unless otherwise noted. Oxo, together with the carbon atom to which it is attached forms a carbonyl group (i.e., C=O).

The term "heteroatom" includes O, S, S(O), $S(O)_2$, N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl).

The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

The term "amino" means NH_2.

The phrase "two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms" means carbon atoms that comprise a carbon-carbon double bond that is capable of being substituted on each carbon atom, wherein the carbon-carbon double bond is contained in an aromatic or nonaromatic, cyclic or acyclic, or carbocyclic or heterocyclic group.

The phrase "tertiary organic amine" means a trisubstituted nitrogen group wherein the 3 substituents are independently selected from C_1-C_{12} alkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, benzyl, or wherein two of the substituents are taken together with the nitrogen atom to which they are bonded to form a 5- or 6-membered, monocyclic heterocycle containing one nitrogen atom and carbon atoms, and the third substituent is selected from C_1-C_{12} alkyl and benzyl, or wherein the three substituents are taken together with the nitrogen atom to which they are bonded to form a 7- to 12-membered bicyclic heterocycle containing 1 or 2 nitrogen atoms and carbon atoms, and optionally a C=N double bond when 2 nitrogen atoms are present. Illustrative examples of tertiary organic amine include triethylamine, diisopropylethylamine, benzyl diethylamino, dicyclohexylmethyl-amine, 1,8-diazabicycle[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (TED), and 1,5-diazabicycle[4.3.0]non-5-ene.

The phrase "pharmaceutical composition" means a composition suitable for administration in medical or veterinary use.

The term "admixed" and the phrase "in admixture" are synonymous and mean in a state of being in a homogeneous or heterogeneous mixture. Preferred is a homogeneous mixture.

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

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

The term "mammal" includes humans, companion animals such as cats and dogs, primates such as monkeys and chimpanzees, and livestock animals such as horses, cows, pigs, and sheep.

The phrase "livestock animals" as used herein refers to domesticated quadrupeds, which includes those being raised for meat and various byproducts, e.g., a bovine animal including cattle and other members of the genus Bos, a porcine animal including domestic swine and other members of the genus Sus, an ovine animal including sheep and other members of the genus Ovis, domestic goats and other members of the genus Capra; domesticated quadrupeds being raised for specialized tasks such as use as a beast of burden, e.g., an equine animal including domestic horses and other members of the family Equidae, genus Equus, or for searching and sentinel duty, e.g., a canine animal including domestic dogs and other members of the genus Canis; and domesticated quadrupeds being raised primarily for recreational purposes, e.g., members of Equus and Canis, as well as a feline animal including domestic cats and other members of the family Felidae, genus Felis.

The phrase "anticancer effective amount" means an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a tautomer 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 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.

The phrase "anti-arthritic effective amount" means an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a tautomer thereof, sufficient to inhibit, halt, or cause regression of the arthritis being treated in a particular patient or patient population. For example in humans or other mammals, an anti-arthritic effective amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular arthritis and patient being treated.

The phrase "MMP-13 inhibiting amount" means an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a tautomer 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

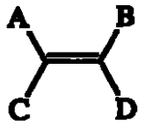
population. For example in a human or other mammal, an MMP-13 inhibiting amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular MMP-13 enzyme and patient being treated.

It should be appreciated that 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 phrases "effective amount" and "therapeutically effective amount" are synonymous and mean an amount of a compound of the present invention, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, sufficient to effect an improvement of the condition being treated when administered to a patient suffering from a disease that is mediated by MMP-13 and optionally from 0 to 12 additional MMP enzymes.

The term "tautomer" means a form of invention compound existing in a state of equilibrium with an isomeric form of the invention compound, wherein the invention compound is able to react according to either form by virtue of the ability of the forms to interconvert by isomerization in situ, including in a reaction mixture, in an in vitro biological assay, or in vivo.

The term "(*E*)" means entgegen, and designates that the conformation about the double bond to which the term refers is the conformation having the two higher-ranking substituent groups, as determined according to the Cahn-Ingold-Prelog ranking system, on opposite sides of the double bond. An (*E*) double bond is illustrated below by the compound of Formula (W)

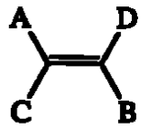


(W)

, wherein the two higher-ranking substituents are groups A and D.

The term "(Z)" means zusammen, and designates that the conformation about the double bond to which the term refers is the conformation having the two higher-ranking substituent groups, as determined according to the Cahn-Ingold-

Prelog ranking system, on the same side of the double bond. A (Z) double bond is illustrated below by the compound of Formula (X)



(X)

, wherein the two higher-ranking substituents are groups A and D.

It should be appreciated that the S1' site of MMP-13 was previously thought to be a grossly linear channel which contained an opening at the top that allowed an amino acid side chain from a substrate molecule to enter during binding, and was closed at the bottom. Applicants has discovered that the S1' site is actually composed of an S1' channel angularly connected to a newly discovered pocket which applicant calls the S1" site. The S1" site is open to solvent at the bottom, which can expose a functional group of Applicants' invention compounds to solvent. For illustrative purposes, the S1' site of the MMP-13 enzyme can now be thought of as being like a sock with a hole in the toes, wherein the S1' channel is the region from approximately the opening to the ankle, and the S1" site is the foot region below the ankle, which foot region is angularly connected to the ankle region.

More particularly, the S1' channel is a specific part of the S1' site and is formed largely by Leu218, Val219, His222 and by residues from Leu239 to Tyr244. The S1" binding site which has been newly discovered is defined by residues from Tyr246 to Pro255. The S1" site contains at least two hydrogen bond donors and aromatic groups which interact with an invention compound.

Without wishing to be bound by any particular theory, the inventors believe that the S1" site could be a recognition site for triple helix collagen, the natural substrate for MMP-13. It is possible that the conformation of the S1" site is modified only when an appropriate compound binds to MMP-13, thereby interfering with the collagen recognition process. This newly discovered pattern of binding offers the possibility of greater selectivity than what is achievable with the binding pattern of known selective inhibitors of MMP-13, wherein the known binding pattern requires ligation of the catalytic zinc atom at the active site and occupation the S1' channel, but not the S1" site.

The term "Thour245" means threonine 245 of an MMP-13 enzyme.

The term "Thour247" means threonine 247 of an MMP-13 enzyme.

The term "Met253" means methionine 253 of an MMP-13 enzyme.

The term "His251" means histidine 251 of an MMP-13 enzyme.

It should be appreciated that the matrix metalloproteinases include, but are not limited to, the following enzymes:

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;

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;

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;

MMP-17, also known as MT4-MMP;

MMP-18; and

MMP-19.

Other known MMPs include MMP-26 (Matrilysin-2).

For the purposes of this invention, the term "arthritis", which is synonymous with the phrase "arthritic condition", includes osteoarthritis, rheumatoid arthritis, degenerative joint disease, spondyloarthropathies, gouty arthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, and psoriatic arthritis. An allosteric inhibitor of MMP-13 having an anti-arthritic effect is a compound as defined above that inhibits the progress, prevents further progress, or reverses progression, in part or in whole, of any one or more symptoms of any one of the arthritic diseases and disorders listed above.

The term "IC_{50}" means the concentration of a compound, usually expressed as micromolar or nanomolar, required to inhibit an enzyme's catalytic activity by 50%.

The term "ED_{40}" means the concentration of a compound, usually expressed as micromolar or nanomolar, required to treat a disease in about 40% of a patient group.

The term "ED_{30}" means the concentration of a compound, usually expressed as micromolar or nanomolar, required to treat a disease in 30% of a patient group.

The phrase "pharmaceutical composition" means a composition suitable for administration in medical or veterinary use.

The term "admixed" and the phrase "in admixture" are synonymous and mean in a state of being in a homogeneous or heterogeneous mixture. Preferred is a homogeneous mixture.

As used herein, the phrase "cartilage damage" means a disorder of hyaline cartilage and subchondral bone characterized by hypertrophy of tissues in and around the involved joints, which may or may not be accompanied by deterioration of hyaline cartilage surface.

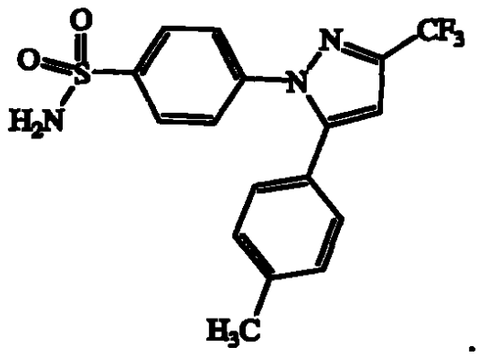
The phrase "treating", which is related to the terms "treat" and "treated", means administration of an invention combination as defined above that inhibits the progress, prevents further progress, or reverses progression, in part or in whole, of any one or more symptoms of any one of the diseases and disorders listed above.

The phrase "invention compound" means a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as fully defined above.

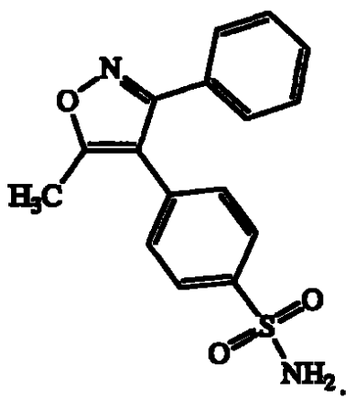
The term "nontoxic" means the efficacious dose is 10 times or greater than the dose at which a toxic effect is observed in 10% or more of a patient population.

The term "celecoxib" means the compound named 4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide. Celecoxib is a selective cyclooxygenase-2 ("COX-2") inhibitor currently approved by the FDA for the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and Polyposis-familial adenomatus. Celecoxib is marketed under the tradename "Celebrex". Celecoxib is currently in clinical trials for the treatment of bladder cancer, chemopreventative-

lung cancer, and post-operative pain, and is registered for the treatment of dysmenorrhea. Celecoxib has the structure drawn below:



The term "valdecoxib" means the compound named 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide. Valdecoxib is a selective COX-2 inhibitor that has been approved by the FDA for treating osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhea, and general pain, and is marketed under the tradename "Bextra". Valdecoxib is in clinical trials for the treatment of migraine. Valdecoxib has the structure drawn below:



It should be appreciated that COX-2 is also known as prostaglandin synthase-2 and prostaglandin PGH_2 synthase.

A selective inhibitor of COX-2 means compounds that inhibit COX-2 selectively versus COX-1 such that a ratio of IC_{50} for a compound with COX-1 divided by a ratio of IC_{50} for the compound with COX-2 is greater than, or equal to, 5, where the ratios are determined in one or more assays. All that is required to determine whether a compound is a selective COX-2 inhibitor is to assay a compound in one of a number of well know assays in the art.

The term "NSAID" is an acronym for the phrase "nonsteroidal anti-inflammatory drug", which means any compound which inhibits cyclooxygenase-1 ("COX-1") and cyclooxygenase-2. Most NSAIDs fall within one of the following five structural classes: (1) propionic acid derivatives, such as ibuprofen, naproxen, naprosyn, diclofenac, and ketoprofen; (2) acetic acid derivatives, such as tolmetin and sulindac; (3) fenamic acid derivatives, such as mefenamic acid and meclofenamic acid; (4) biphenylcarboxylic acid derivatives, such as diflunisal and flufenisal; and (5) oxicams, such as piroxim, peroxicam, sudoxicam, and isoxicam. Other useful NSAIDs include aspirin, acetominophen, indomethacin, and phenylbutazone. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 as described above may be considered to be NSAIDs also.

The term "drugs", which is synonymous with the phrases "active components", "active compounds", and "active ingredients", includes celecoxib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, valdecoxib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an allosteric inhibitor of MMP-13, and may further include one or two of the other therapeutic agents described above.

It should be appreciated that in the Summary of the Invention above, the term "Embodiment" refers to an aspect of this invention.The Embodiments in the Summary of the Invention are numbered for ease of referral.

The compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, or tautomers thereof, include compounds which are invention compounds. An allosteric inhibitor of MMP-13 is any compound of Formula I that binds allosterically into the S1' site of the MMP-13 enzyme, including the S1' channel, and a newly discovered S1" site, without ligating, coordinating, or binding the catalytic zinc of the MMP-13.

An invention compound that is an allosteric inhibitor of MMP-13 may be readily identified by one of ordinary skill in the pharmaceutical or medical arts by assaying an alkyne test compound for inhibition of MMP-13 as described below in Biological Methods 1 or 2, and for allosteric inhibition of MMP-13 by assaying the test invention compound for inhibition of MMP-13 in the presence of an inhibitor to the catalytic zinc of MMP-13 as described below in Biological Methods 3 or 4.

Further, an invention compound having an anti-inflammatory, an analgesic, anti-arthritic, or a cartilage damage inhibiting effect, or any combination of these effects, may be readily identified by one of ordinary skill in the pharmaceutical or medical arts by assaying the invention compound in any number of well known assays for measuring determining the invention compound's effects on cartilage damage, arthritis, inflammation, or pain. These assays include in vitro assays that utilize cartilage samples and in vivo assays in whole animals that measure cartilage degradation, inhibition of inflammation, or pain alleviation.

For example with regard to assaying cartilage damage in vitro, an amount of an invention compound or control vehicle may be administered with a cartilage damaging agent to cartilage, and the cartilage damage inhibiting effects in both tests studied by gross examination or histopathologic examination of the cartilage, or by measurement of biological markers of cartilage damage such as, for example, proteoglycan content or hydroxyproline content. Further, in vivo assays to assay cartilage damage may be performed as follows: an amount of an invention compound or control vehicle may be administered with a cartilage damaging agent to an animal, and the effects of the invention compound being assayed on cartilage in the animal may be evaluated by gross examination or histopathologic examination of the cartilage, by observation of the effects in an acute model on functional limitations of the affected joint that result from cartilage damage, or by measurement of biological markers of cartilage damage such as, for example, proteoglycan content or hydroxyproline content.

Several methods of identifying an invention compound with cartilage damage inhibiting properties are described below. The amount to be administered in an assay is dependent upon the particular assay employed, but in any event is not higher than the well known maximum amount of a compound that the particular assay can effectively accommodate.

Similarly, invention compounds having pain-alleviating properties may be identified using any one of a number of in vivo animal models of pain.

Still similarly, invention compounds having anti-inflammatory properties may be identified using any one of a number of in vivo animal models of

inflammation. For example, for an example of inflammation models, see United States patent number 6, 329,429, which is incorporated herein by reference.

Still similarly, invention compounds having anti-arthritic properties may be identified using any one of a number of in vivo animal models of arthritis. For example, for an example of arthritis models, see also United States patent number 6, 329,429.

Other mammalian diseases and disorders which are treatable by administration of an invention combination alone, or contained in a pharmaceutical composition as defined below, include: fever (including rheumatic fever and fever associated with influenza and other viral infections), common cold, dysmenorrhea, menstrual cramps, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer (such as solid tumor cancer including colon cancer, breast cancer, lung cancer and prostrate cancer; hematopoietic malignancies including leukemias and lymphomas; Hodgkin's disease; aplastic anemia, skin cancer and familiar adenomatous polyposis), tissue ulceration, peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis, recurrent gastrointestinal lesion, gastrointestinal bleeding, coagulation, anemia, synovitis, gout, ankylosing spondylitis, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), periarteritis nodosa, congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuralgia, neuro-degenerative disorders (acute and chronic), autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral neuropathy, pain (including low back and neck pain, headache and toothache), gingivitis, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, conjunctivitis, abnormal wound healing, muscle or joint sprains or strains, tendonitis, skin disorders (such as psoriasis, eczema, scleroderma and dermatitis), myasthenia gravis, polymyositis, myositis, bursitis, burns, diabetes (including types I and II diabetes, diabetic

retinopathy, neuropathy and nephropathy), tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, immunodeficiency diseases (such as AIDS in humans and FLV, FIV in cats), sepsis, premature labor, hypoprothrombinemia, hemophilia, thyroiditis, sarcoidosis, Behcet's syndrome, hypersensitivity, kidney disease, Rickettsial infections (such as Lyme disease, Erlichiosis), Protozoan diseases (such as malaria, giardia, coccidia), reproductive disorders (preferably in livestock), epilepsy, convulsions, and septic shock.

Other aspects of the present invention are compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that are ≥10, ≥20, ≥50, ≥100, or ≥1000 times more potent versus MMP-13 than versus at least two of any other MMP enzyme or TACE.

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.

It should be appreciated that selectivity of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a multidimensional characteristic that includes the number of other MMP enzymes and TACE over which selectivity for MMP-13 inhibition is present and the degree of selectivity of inhibition of MMP-13 over another particular MMP or TACE, as measured by, for example, the IC_{50} in micromolar concentration of the compound for the inhibition of the other MMP enzyme or TACE divided by the IC_{50} in micromolar concentration of the compound for the inhibition of MMP-13.

As discussed above, one aspect of the present invention is novel compounds that are selective inhibitors of the enzyme MMP-13. A selective inhibitor of MMP-13, as used in the present invention, is a compound that is ≥5X 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 novel compounds that are selective inhibitors of MMP-13 versus MMP-1.

The invention provides a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has an IC_{50} with any MMP enzyme that is less than or equal to 50 micromolar. Preferred are compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which have an IC_{50} with a human full-length MMP-13 ("hMMP-13FL") or a human MMP-13 catalytic domain ("hMMP-13CD") that is less than or equal to 50 micromolar. More preferred are compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which have an IC_{50} with a human full-length MMP-13 ("hMMP-13FL") or a human MMP-13 catalytic domain ("hMMP-13CD") that is less than or equal to 10 micromolar. Examples of biological methods useful for determining IC_{50}s for the invention compounds with an MMP are described below in Biological Methods 1 to 4. Any compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any form thereof as defined above, that does not have an IC_{50} with any MMP enzyme that is less than, or equal to, 10 micromolar is excluded from this invention.

Some of the invention compounds are capable of further forming nontoxic pharmaceutically acceptable salts, including, but not limited to, acid addition and/or base salts. The acid addition salts are formed from basic invention compounds, whereas the base addition salts are formed from acidic invention compounds. All of these forms are within the scope of the compounds useful in the invention.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the basic invention compounds include nontoxic salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydroiodic, hydrofluoric, phosphorous, and the like, as well nontoxic salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids, hydroxy alkanoic 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, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate,

phenylacetate, citrate, lactate, malate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are salts of amino acids such as arginate and the like and gluconate, galacturonate (see, for example, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. of Pharma. Sci., 1977;66:1).

An acid addition salt of a basic invention compound is prepared by contacting the free base form of the compound with a sufficient amount of a desired acid to produce a nontoxic salt in the conventional manner. The free base form of the compound may be regenerated by contacting the acid addition salt so formed with a base, and isolating the free base form of the compound in the conventional manner. The free base forms of compounds prepared according to a process of the present invention differ from their respective acid addition salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility, crystal structure, hygroscopicity, and the like, but otherwise free base forms of the invention compounds and their respective acid addition salt forms are equivalent for purposes of the present invention.

A nontoxic pharmaceutically acceptable base addition salt of an acidic invention compound may be prepared by contacting the free acid form of the compound with a metal cation such as an alkali or alkaline earth metal cation, or an amine, especially an organic amine. Examples of suitable metal cations include sodium cation (Na^+), potassium cation (K^+), magnesium cation (Mg^{2+}), calcium cation (Ca^{2+}), and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge, supra., 1977).

A base addition salt of an acidic invention compound may be prepared by contacting the free acid form of the compound with a sufficient amount of a desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form of the compound may be regenerated by contacting the salt form so formed with an acid, and isolating the free acid of the compound in the conventional manner. The free acid forms of the invention compounds differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility, crystal structure,

hygroscopicity, and the like, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

Certain invention compounds 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 encompassed within the scope of the present invention.

Certain of the invention compounds possess one or more chiral centers, and each center may exist in the R or S configuration. An invention compound includes any diastereomeric, enantiomeric, or epimeric form of the compound, as well as mixtures thereof.

Additionally, certain invention compounds may exist as geometric isomers such as the entgegen (E) and zusammen (Z) isomers of 1,2-disubstituted alkenyl groups or cis and trans isomers of disubstituted cyclic groups. An invention compound includes any cis, trans, syn, anti, entgegen (E), or zusammen (Z) isomer of the compound, as well as mixtures thereof.

Certain invention compounds can exist as two or more tautomeric forms. Tautomeric forms of the invention compounds may interchange, for example, via enolization/de-enolization, 1,2-hydride, 1,3-hydride, or 1,4-hydride shifts, and the like. An invention compound includes any tautomeric form of the compound, as well as mixtures thereof.

Some compounds of the present invention have alkenyl groups, which may exist as entgegen or zusammen conformations, in which case all geometric forms thereof, both entgegen and zusammen, *cis* and *trans*, and mixtures thereof, are within the scope of the present invention.

Some compounds of the present invention have cycloalkyl groups, which may be substituted at more than one carbon atom, in which case all geometric forms thereof, both *cis* and *trans*, and mixtures thereof, are within the scope of the present invention.

The invention compounds also include isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited above, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that

can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of those described above in this invention can generally be prepared by carrying out the procedures incorporated by reference above or disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

All of the above-describe forms of an invention compound are included by the phrase "invention compound", a "compound of Formula I", a "compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof", or any named species thereof, unless specifically excluded therefrom.

One of ordinary skill in the art will appreciate that the compoiunds of the invention are useful in treating a diverse array of diseases. One of ordinary skill in the art will also appreciate that when using the compounds of the invention in the treatment of a specific disease that the compounds of the invention may be combined with various existing therapeutic agents used for that disease.

For the treatment of rheumatoid arthritis, the compounds of the invention may be combined with agents such as TNF-α inhibitors such as anti-TNF monoclonal antibodies and TNF receptor immunoglobulin molecules (such as Enbrel®), low dose methotrexate, lefumimide, hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin or parenteral or oral gold.

The compounds of the invention can also be used in combination with existing therapeutic agents for the treatment of osteoarthritis. Suitable agents to be used in combination include standard non-steroidal anti-inflammatory agents (hereinafter NSAID's) such as piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, pyrazolones such as phenylbutazone, salicylates such as aspirin, COX-2 inhibitors such as etoricoxib and rofecoxib, analgesics and intraarticular therapies such as corticosteroids and hyaluronic acids such as hyalgan and synviac.

This invention also relates to a method of or a pharmaceutical composition for treating inflammatory processes and diseases comprising administering a compound of this invention to a mammal, including a human, cat, livestock or dog, wherein said inflammatory processes and diseases are defined as above and said inhibitory compound is used in combination with one or more other therapeutically active agents under the following conditions:

A.) where a joint has become seriously inflamed as well as infected at the same time by bacteria, fungi, protozoa and/or virus, said inhibitory compound is administered in combination with one or more antibiotic, antifungal, antiprotozoal and/or antiviral therapeutic agents;

B.) where a multi-fold treatment of pain and inflammation is desired, said inhibitory compound is administered in combination with inhibitors of other mediators of inflammation, comprising one or more members independently selected from the group consisting essentially of:

(1) NSAIDs;

(2) H_1-receptor antagonists;

(3) kinin-B_1- and B_2-receptor antagonists;

(4) prostaglandin inhibitors selected from the group consisting of PGD-, PGF- PGI_2- and PGE-receptor antagonists;

(5) thromboxane A_2 (TXA_2-) inhibitors;

(6) 5-, 12- and 15-lipoxygenase inhibitors;

(7) leukotriene LTC_4-, LTD_4/LTE_4- and LTB_4-inhibitors;

(8) PAF-receptor antagonists;

(9) gold in the form of an aurothio group together with one or more hydrophilic groups;

(10) immunosuppressive agents selected from the group consisting of cyclosporine, azathioprine and methotrexate;

(11) anti-inflammatory glucocorticoids;

(12) penicillamine;

(13) hydroxychloroquine;

(14) anti-gout agents including colchicine; xanthine oxidase inhibitors including allopurinol; and uricosuric agents selected from probenecid, sulfinpyrazone and benzbromarone;

C. where older mammals are being treated for disease conditions, syndromes and symptoms found in geriatric mammals, said inhibitory compound is administered in combination with one or more members independently selected from the group consisting essentially of:

(1) cognitive therapeutics to counteract memory loss and impairment;

(2) anti-hypertensives and other cardiovascular drugs intended to offset the consequences of atherosclerosis, hypertension, myocardial ischemia, angina, congestive heart failure and myocardial infarction, selected from the group consisting of:

a. diuretics;

b. vasodilators;

c. β-adrenergic receptor antagonists;

d. angiotensin-II converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors), alone or optionally together with neutral endopeptidase inhibitors;

e. angiotensin II receptor antagonists;

f. renin inhibitors;

g. calcium channel blockers;

h. sympatholytic agents;

i. α_2-adrenergic agonists;

j. α-adrenergic receptor antagonists; and

k. HMG-CoA-reductase inhibitors (anti-hypercholesterolemics);

(3) antineoplastic agents selected from:

a. antimitotic drugs selected from:

i. vinca alkaloids selected from:

[1] vinblastine and

[2] vincristine;

(4) growth hormone secretagogues;

(5) strong analgesics;

(6) local and systemic anesthetics; and

(7) H_2 -receptor antagonists, proton pump inhibitors and other gastroprotective agents.

The active ingredient of the present invention may be administered in combination with inhibitors of other mediators of inflammation, comprising one or more members selected from the group consisting essentially of the classes of such inhibitors and examples thereof which include, matrix metalloproteinase inhibitors, aggrecanase inhibitors, TACE inhibitors, leucotriene receptor antagonists, IL-1 processing and release inhibitors, ILra, H_1 -receptor antagonists; kinin-B_1 - and B_2 -receptor antagonists; prostaglandin inhibitors such as PGD-, PGF- PGI_2 - and PGE-receptor antagonists; thromboxane A_2 (TXA2-) inhibitors; 5- and-12-lipoxygenase inhibitors; leukotriene LTC_4 -, LTD_4/LTE_4 - and LTB_4 - inhibitors; PAF-receptor antagonists; gold in the form of an aurothio group together with various hydrophilic groups; immunosuppressive agents, e.g., cyclosporine, azathioprine and methotrexate; anti-inflammatory glucocorticoids; penicillamine; hydroxychloroquine; anti-gout agents, e.g., colchicine, xanthine oxidase inhibitors, e.g., allopurinol and uricosuric agents, e.g., probenecid, sulfinpyrazone and benzbromarone.

The compounds of the present invention may also be used in combination with anticancer agents such as endostatin and angiostatin or cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and alkaloids, such as vincristine and antimetabolites such as methotrexate.

The compounds of the present invention may also be used in combination with anti-hypertensives and other cardiovascular drugs intended to offset the consequences of atherosclerosis, including hypertension, myocardial ischemia including angina, congestive heart failure and myocardial infarction, selected from

vasodilators such as hydralazine, β-adrenergic receptor antagonists such as propranolol, calcium channel blockers such as nifedipine, α_2-adrenergic agonists such as clonidine, α-adrenergic receptor antagonists such as prazosin and HMG-CoA-reductase inhibitors (anti-hypercholesterolemics) such as lovastatin or atorvastatin.

The compounds of the present invention may also be administered in combination with one or more antibiotic, antifungal, antiprotozoal, antiviral or similar therapeutic agents.

The compounds of the present invention may also be used in combination with CNS agents such as antidepressants (such as sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as L-dopa, requip, mirapex, MAOB inhibitors such as selegine and rasagiline, comP inhibitors such as Tasmar, A-2 inhibitors, dopamine reuptake inhibitors, NMDA antagonists, nicotine agonists, dopamine agonists and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase) and anti-Alzheimer's drugs such as donepezil, tacrine, COX-2 inhibitors, propentofylline or metryfonate.

The compounds of the present invention may also be used in combination with osteoporosis agents such as roloxifene, lasofoxifene, droloxifene or fosomax and immunosuppressant agents such as FK-506 and rapamycin.

The invention compounds may be used in combination with a COX-2 selective inhibitor, more preferably celecoxib (e.g., CELEBREX®), valdecoxib (e.g., BEXTRA®), parecoxib, lumiracoxib (e.g., PREXIGE®), or rofecoxib (e.g., VIOXX®), or with compounds such as etanercept (e.g., ENBREL®), infliximab (e.g., REMICADE®), leflunomide, (e.g., ARAVA®) or methotrexate, and the like.

The invention compounds may be used in combination with biological therapeutics useful for treating arthritic conditions, including CP-870, etanercept (a tumor necrosis factor alpha ("TNF-alpha") receptor immunoglobulin molecule; trade names ENBREL® and ENBREL ENTANERCEPT® by Immunex Corporation, Seattle, Washington), infliximab (an anti-TNF-alpha chimeric IgG 1K monoclonal antibody; tradename REMICADE® by Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania), methotrexate (tradename RHEUMATREX® by American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey), and adalimumab (a human

monoclonal anti-TNF-alpha antibody; tradename HUMIRA® by Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois).

The present invention also relates to the formulation of a compound of the present invention alone or with one or more other therapeutic agents which are to form the intended combination, including wherein said different drugs have varying half-lives, by creating controlled-release forms of said drugs with different release times which achieves relatively uniform dosing; or, in the case of non-human patients, a medicated feed dosage form in which said drugs used in the combination are present together in admixture in the feed composition. There is further provided in accordance with the present invention co-administration in which the combination of drugs is achieved by the simultaneous administration of said drugs to be given in combination; including co-administration by means of different dosage forms and routes of administration; the use of combinations in accordance with different but regular and continuous dosing schedules whereby desired plasma levels of said drugs involved are maintained in the patient being treated, even though the individual drugs making up said combination are not being administered to said patient simultaneously.

The invention method is useful in human and veterinary medicines for treating mammals suffering from one or more of the above-listed diseases and disorders.

All that is required to practice a method of this invention is to administer a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amount that is therapeutically effective for preventing, inhibiting, or reversing the condition being treated. The invention compound can be administered directly or in a pharmaceutical composition as described below.

A therapeutically effective amount, or, simply, effective amount, of an invention compound will generally be from about 1 to about 300 mg/kg of subject body weight of the compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Typical doses will be from about 10 to about 5000 mg/day for an adult subject of normal weight for each component of the combination. In a clinical setting, regulatory agencies such as, for example, the Food and Drug Administration ("FDA") in the U.S. may require a particular therapeutically effective amount.

In determining what constitutes a nontoxic effective amount or a therapeutically effective amount of an invention compound for treating, preventing, or reversing one or more symptoms of any one of the diseases and disorders described above that are being treated according to the invention methods, a number of factors will generally be considered by the medical practitioner or veterinarian in view of the experience of the medical practitioner or veterinarian, including the Food and Drug Administration guidelines, or guidelines from an equivalent agency, published clinical studies, the subject's (e.g., mammal's) age, sex, weight and general condition, as well as the type and extent of the disease, disorder or condition being treated, and the use of other medications, if any, by the subject. As such, the administered dose may fall within the ranges or concentrations recited above, or may vary outside them, ie, either below or above those ranges, depending upon the requirements of the individual subject, the severity of the condition being treated, and the particular therapeutic formulation being employed. Determination of a proper dose for a particular situation is within the skill of the medical or veterinary arts. Generally, treatment may be initiated using smaller dosages of the invention compound that are less than optimum for a particular subject. Thereafter, the dosage can be increased 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.

Pharmaceutical compositions, described briefly here and more fully below, of an invention combination may be produced by formulating the invention combination in dosage unit form with a pharmaceutical carrier. Some examples of dosage unit forms are tablets, capsules, pills, powders, aqueous and nonaqueous oral solutions and suspensions, and parenteral solutions packaged in containers containing either one or some larger number of dosage units and capable of being subdivided into individual doses. Alternatively, the invention compounds may be formulated separately.

Some examples of suitable pharmaceutical carriers, including pharmaceutical diluents, are gelatin capsules; sugars such as lactose and sucrose; starches such as corn starch and potato starch; cellulose derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, methyl cellulose, and cellulose

acetate phthalate; gelatin; talc; stearic acid; magnesium stearate; vegetable oils such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and oil of theobroma; propylene glycol, glycerin; sorbitol; polyethylene glycol; water; agar; alginic acid; isotonic saline, and phosphate buffer solutions; as well as other compatible substances normally used in pharmaceutical formulations.

The compositions to be employed in the invention can also contain other components such as coloring agents, flavoring agents, and/or preservatives. These materials, if present, are usually used in relatively small amounts. The compositions can, if desired, also contain other therapeutic agents commonly employed to treat any of the above-listed diseases and disorders.

The percentage of the active ingredients of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the foregoing compositions can be varied within wide limits, but for practical purposes it is preferably present in a total concentration of at least 10% in a solid composition and at least 2% in a primary liquid composition. The most satisfactory compositions are those in which a much higher proportion of the active ingredients are present, for example, up to about 95%.

Preferred routes of administration of an invention compound are oral or parenteral. However, another route of administration may be preferred depending upon the condition being treated. For exampled, topical administration or administration by injection may be preferred for treating conditions localized to the skin or a joint. Administration by transdermal patch may be preferred where, for example, it is desirable to effect sustained dosing.

It should be appreciated that the different routes of administration may require different dosages. For example, a useful intravenous ("IV") dose is between 5 and 50 mg, and a useful oral dosage is between 20 and 800 mg, of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The dosage is within the dosing range used in treatment of the above-listed diseases, or as would be determined by the needs of the patient as described by the physician.

The invention compounds may be administered in any form. Preferably, administration is in unit dosage form. A unit dosage form of the invention compound to be used in this invention may also comprise other compounds useful in the therapy of diseases described above. A further description of

pharmaceutical formulations useful for administering the invention compounds and invention combinations is provided below.

The active components of the invention combinations, may be formulated together or separately and may be administered together or separately. The particular formulation and administration regimens used may be tailored to the particular patient and condition being treated by a practitioner of ordinary skill in the medical or pharmaceutical arts.

The advantages of using an invention compound in a method of the instant invention include the nontoxic nature of the compounds at and substantially above therapeutically effective doses, their ease of preparation, the fact that the compounds are well-tolerated, and the ease of topical, IV, or oral administration of the drugs.

Another important advantage is that the present invention compounds more effectively target a particular disease that is responsive to inhibition of MMP-13 with fewer undesirable side effects than similar compounds that inhibit MMP-13 that are not invention compounds. This is so because the instant invention compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, do not directly, or indirectly via a bridging water molecule, ligate, coordinate to, or bind to the catalytic zinc cation of MMP-13, but instead bind at a different location from where natural substrate binds to MMP-13. The binding requirements of an allosteric MMP-13 binding site are unique to MMP-13, and account for the specificity of the invention compounds for inhibiting MMP-13 over any other MMP enzyme. This binding mode has not been reported in the art. Indeed, prior art inhibitors of MMP-13 bind to the catalytic zinc cations of other MMP enzymes as well as to the catalytic zinc cation of MMP-13, and are consequently significantly less selective inhibitors of MMP-13 enzyme.

The invention compounds which are invention compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are thus therapeutically superior to other inhibitors of MMP-13, or even tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ("TACE"), because of fewer undesirable side effects from inhibition of the other MMP enzymes or TACE. For example, virtually all prior art MMP inhibitors tested clinically to date have exhibited an undesirable side effect known as muscoloskeletal syndrome ("MSS"). MSS is associated with administering an

inhibitor of multiple MMP enzymes or an inhibitor of a particular MMP enzyme such as MMP-1. MSS will be significantly reduced in type and severity by administering the invention compound instead of any prior art MMP-13 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention compounds are superior to similar compounds that interact with the catalytic zinc cation of the MMP-13 enzyme as discussed above, even if similar compounds show some selectivity for the MMP-13.

It is expected that nearly all, if not all, compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, are invention compounds.

This advantage of the instant compounds will also significantly increase the likelihood that agencies which regulate new drug approvals, such as the United States Food and Drug Administration, will approve the instant compounds versus a competing similar compound that does not allosterically bind to MMP-13 as discussed above even in the unlikely event that the two compounds behaved similarly in clinical trials. These regulatory agencies are increasingly aware that clinical trials, which test drug in limited population groups, do not always uncover safety problems with a drug, and thus all other things being equal, the agencies will favor the drug with the lowest odds of producing undesirable side effects.

Another important advantage is that the disease modifying properties of the invention compounds provide patients suffering from cartilage damage, arthritis, preferably osteoarthritis, inflammation and/or pain with both relief of symptoms and prevention or inhibition of the underlying disease pathology such as cartilage degradation. There is no currently approved drug for disease modification of cartilage damage, including in osteoarthritis.

Any invention compound is readily available, either commercially, or by synthetic methodology, well known to those skilled in the art of organic chemistry. For specific syntheses, see the examples below and the preparations of invention compound outlined in the Schemes below.

Intermediates for the synthesis of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be prepared by one of ordinary skill in the art of organic chemistry by adapting various synthetic procedures incorporated by reference above or that are well-known in the art of organic chemistry. These synthetic procedures may be found in the literature in, for

example, Reagents for Organic Synthesis, by Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2000; Comprehensive Organic Transformations, by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc, New York, 1989; the series Compendium of Organic Synthetic Methods,1989,by Wiley-Interscience; the text Advanced Organic Chemistry, 4th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York,1992; or the Handbook of Heterocyclic Chemistry by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985, to name a few. Alternatively, a skilled artisan may find methods useful for preparing the intermediates in the chemical literature by searching widely available databases such as, for example, those available from the Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, or MDL Information Systems GmbH (formerly Beilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Germany.

Preparations of the invention compounds may use starting materials, reagents, solvents, and catalysts that may be purchased from commercial sources or they may be readily prepared by adapting procedures in the references or resources cited above. Commercial sources of starting materials, reagents, solvents, and catalysts useful in preparing invention compounds include, for example, The Aldrich Chemical Company, and other subsidiaries of Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, BACHEM, BACHEM A.G., Switzerland, or Lancaster Synthesis Ltd, United Kingdom.

Syntheses of some invention compounds may utilize starting materials, intermediates, or reaction products that contain a reactive functional group. During chemical reactions, a reactive functional group may be protected from reacting by a protecting group that renders the reactive functional group substantially inert to the reaction conditions employed. A protecting group is introduced onto a starting material prior to carrying out the reaction step for which a protecting group is needed. Once the protecting group is no longer needed, the protecting group can be removed. It is well within the ordinary skill in the art to introduce protecting groups during a synthesis of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and then later remove them. Procedures for introducing and removing protecting groups are known and referenced such as, for example, in Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Greene T.W. and

Wuts P.G., John Wiley & Sons, New York: New York, 1991, which is hereby incorporated by reference.

Thus, for example, protecting groups such as the following may be utilized to protect amino, hydroxyl, and other groups: carboxylic acyl groups such as, for example, formyl, acetyl, and trifluoroacetyl; alkoxycarbonyl groups such as, for example, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (BOC), β,β,β-trichloroethoxycarbonyl (TCEC), and β-iodoethoxycarbonyl; aralkyloxycarbonyl groups such as, for example, benzyloxycarbonyl (CBZ), para-methoxybenzyloxycarbonyl, and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC); trialkylsilyl groups such as, for example, trimethylsilyl (TMS) and tert-butyldimethylsilyl (TBDMS); and other groups such as, for example, triphenylmethyl (trityl), tetrahydropyranyl, vinyloxycarbonyl, ortho-nitrophenylsulfenyl, diphenylphosphinyl, para-toluenesulfonyl (Ts), mesyl, trifluoromethanesulfonyl, and benzyl. Examples of procedures for removal of protecting groups include hydrogenolysis of CBZ groups using, for example, hydrogen gas at 50 psi in the presence of a hydrogenation catalyst such as 10% palladium on carbon, acidolysis of BOC groups using, for example, hydrogen chloride in dichloromethane, trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane, and the like, reaction of silyl groups with fluoride ions, and reductive cleavage of TCEC groups with zinc metal.

Compounds of Formula I may be prepared according to the synthetic route outlined in Scheme 1. In Scheme 1, commercially available 3-cyanobenzoic acid 1 undergoes a 3 + 2 cycloaddition reaction with azides selected from sodium azide, tributyltin azide, or trimethylsilyl azide in a suitable solvent such as toluene or p-dioxane and in the presence of triethylamine hydrochloride or ammonium chloride to form the corresponding tetrazole derivative. The carboxylic acid functionality is reacted with HCl in methanol at room temperature or under reflux conditions to give the ester intermediate 2. Compound 2 in Scheme 1 is allowed to react with a variety of alkyl halides or mesylates of commercially available alcohols in the presence of a base such as triethylamine, cesium carbonate, or sodium carbonate in a suitable solvent such as acetonitrile or dimethylformamide.

The resulting 1- and 2-substituted regioisomers are separated analytically pure using purification methods known in the art such as silica gel

chromatography or recrystallization from solvents such as hexane/ethyl acetate or petroleum ether/diethyl ether. The ester functionality of intermediate 3 is converted to the corresponding acid 5 in the presence of a base such as sodium or lithium hydroxide in a protic solvent such as ethanol, methanol, or water. Acidification of the carboxylate salt using an acid such as hydrochloric acid, acetic acid, or trifluoroacetic acid yields the acid intermediate 5. The acid is converted to the acid chloride with oxalyl chloride or allowed to react with a coupling agent such as DCC or EDC in the presence of HOBT in a suitable solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran, or dimethylformamide. These reactive intermediates are coupled with a variety of primary and secondary amine nucleophiles including benzylamine, isopropylamine, and 3-picolylmethylamine to name a few.

Compounds of Formula I wherein S, T, or U are C-OCH3 are prepared as shown in Scheme 2. The 3-bromo-4-methoxybenzonitrile 7 is converted to the tetrazole and alkylated to compounds 9 and 10 using reaction conditions described for intermediates 2,3, and 4 in Scheme 1. Intermediate 9 is carbonylated in the presence of a suitable coupling reagent such as a palladium catalyst, including bis(triphenylphosphinyl)chloride, palladium acetate, or palladium tetrakis triphenylphosphine, in the presence of a base such as a tertiary organic amine, including triethylamine or diisopropylethylamine, in a protic solvent such as methanol and under an atmosphere of carbon monoxide whose pressure and temperature may require as high as 500 psi and 100 °C. Compound 11 can then be converted to a variety of amides 13 utilizing the experimental conditions previously described in Scheme 1.

Compound 7 in Scheme 2 can be replaced with commercially available pyridine based nitriles 14 as shown in Scheme 3. These compounds are converted to the corresponding tetrazole amides 20 utilizing the reaction conditions described in Scheme 2 for compound 14.

Alternatively in Scheme 4, the acid chloride prepared in Scheme 1 can be converted to the corresponding primary alcohol 22 in the presence of a suitable reducing agent such as lithium aluminum hydride or sodium borohydride in an aprotic solvent such a dichloromethane or tetrahydrofuran at temperatures ranging

between 0 °C and 60 °C. The alcohol 22 is converted to the corresponding bromide 23 using phosphorous tribromide in a halogenated solvent including dichloromethane, carbon tetrachloride, or chloroform. Intermediate 23 can be coupled with a variety of primary and secondary amines in the presence of a tertiary amine including diisopropylethylamine or triethylamine in suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at temperatures ranging from as low as room temperature to as high as reflux to give tetrazole amine 24. Coupling alkyl halide 23 with a variety of alcohols including benzyl alcohol or phenol and in the presence of a base such as sodium hydride or cesium carbonate in an appropriate solvent such as dimethylformamide or tetrahydrofuran yields the corresponding tetrazole ether derivative 25.

The synthesis of alkyne derivatives is presented in Scheme 5. The iodo substituted intermediate 28 is coupled with an appropriately substituted alkyne such as 3-phenyl-1-propyne or (1,1-difluoro-prop-2-ynyl)-benzene in the presence of copper(I) iodide and a tertiary organic base including diisopropylethylamine or triethylamine. The reaction is catalyzed by a palladium catalyst such as tetrakis (triphenylphosphine) palladium(0) or bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride to yield the corresponding alkyne derivatives 30.

The synthesis of compounds of Formula I wherein V is a 5-membered heteroaryleneyl such as an oxazolenyl or thiazolenyl is illustrated below in Scheme 6. In Scheme 6, 3-iodo-benzoic acid (1) is allowed to react with an alpha-amino ketone hydrochloride of formula (2) (prepared, for example, by allowing ammonia to react with an alpha-(Cl, Br, or I)-4-carboxymethyl-acetophenone in a solvent such as tetrahydrofuran ("THF") at a temperature of from about -33 to room temperature) to give the keto-amide compound of formula (3). The compound of formula (3) is cyclized under acidic dehydrating conditions such as with an acid catalyst selected from polyphosphoric acid, para-toluenesulfonic acid, amberlyst-15 resin, methanesulfonic acid, trifluoroacetic acid, trifluoromethanesulfonic acid, titanium tetrachloride, and the like in the presence of a suitable dehydrating reagent selected from a Dean-Stark trap, activated 3-angstrom molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, phosphorous pentoxide, and the like in a suitable solvent such as toluene,

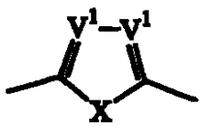
dichloromethane ("DCM"), THF, xylenes, and the like at a suitable temperature such as from about 0°C to about 200°C to give the oxazole-ester of formula (4). The oxazole-ester of formula (4) is saponified to give the corresponding oxazole-acid, which is then coupled with a 3-substituted propylene of formula (5) using conditions described above in previous examples or palladium, copper(I) iodide, and Hünig's base or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene to give an oxazole compound of formula (6).

Alternatively in Scheme 6, the keto-amide compound of formula (3) is sulfurated with, for example, P_2S_5, to give the corresponding keto-thioamide, which is cyclized as previously described for cyclization of the keto-amide of formula (3) to give the thiazole-ester of formula (7). The thiazole-ester of formula (7) is then converted in several steps to the thiazole compound of the present invention of formula (8) according to the methods described above for conversion of the oxazole-ester of formula (4) to the compound of formula (6).

Another synthesis of compounds of Formula I wherein V is a 5-membered heteroaryleneyl such as a oxadiazolenyl or thiadiazolenyl is illustrated below in Scheme 7. In Scheme 7, 3-iodo-benzoic acid (1) is coupled with N-tertbutyloxycarbonyl-hydrazine ("N-BOC-hydrazine") in the presence of a suitable coupling agent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride ("EDC," "EDCI," or "EDAC"), N,N'-carbonyldiimidazole ("CDI") or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ("DCC") with 1-hydroxybenzotriazole ("HOBt") in a suitable solvent such as THF, DCM, and the like at a suitable temperature such as from about -30°C to about 100°C, followed by acid catalyzed cleavage of the BOC group (e.g., HCl gas in DCM or ethyl acetate) to give an acyl-hydrazine, which is then coupled in a similar fashion with 4-carbomethoxybenzoic acid (2) to give the bisacyl-hydrazine-ester of formula (3). Following procedures analogous to those described above for Scheme 6, the bisacyl-hydrazine-ester of formula (3) is then cyclized under acid dehydrating conditions to give the oxadiaole-ester of formula (4), which is saponified, and the resulting oxadiazole-acid coupled with a 3-substituted propyne of formula (5) to give an oxadiazole compound of formula (6).

Alternatively, following procedures analogous to those described above for Scheme 6, the bisacyl-hydrazine-ester of formula (3) is sulfurated with P_2S_5 or the like, and cyclized under acid dehydrating conditions to give the oxadiaole-ester of formula (7), which is saponified, and the resulting oxadiazole-acid coupled with a 3-substituted propyne of formula (5) to give a thiadiazole compound of formula (8).

The synthesis of compounds of Formula I wherein Q is



such as an oxazolenyl or thiazolenyl is illustrated below in Schemes 8-10. In Scheme 8, 3-cyano-benzoic acid (1) is allowed to react with an alpha-amino ketone hydrochloride of formula (2) (prepared, for example, by allowing ammonia to react with an alpha-(Cl, Br, or I)-4-methoxy-acetophenone in a solvent such as tetrahydrofuran ("THF") at a temperature of from about -33 to room temperature) to give the keto-amide compound of formula (3). The compound of formula (3) is condensed with sodium azide under conventional tetrazole-ring forming conditions such as in the presence of a weak acid such as triethylamine hydrochloride in a suitable solvent such as THF and the like at temperatures from about 0°C to about 120°C to give the tetrazole-keto-amide of formula (4). Tri-(n-butyl)tin azide may be used also to synthesize the tetrazole-keto-amide of formula (4). Following the procedures described above for Scheme 6, the keto-amide of formula (4) is then cyclized under acid dehydrating conditions to give the oxazole-tetrazole of formula (5). The oxazole-tetrazole of formula (5) is alkylated with a suitable alkylating agent such as the bromo-ester of formula (6), and the resulting oxazole-tetrazole-ester is hydrolyzed under acidic conditions to give an oxazole-acid compound of formula (7).

Alternatively, following procedures analogous to those described above for Scheme 6, the keto-amide of formula (4) is sulfurated with P_2S_5 or the like, and cyclized under acid dehydrating conditions to give the thiazole-tetrazole of formula (8). The thiazole-tetrazole of formula (8) is then alkylated with a suitable alkylating agent such as the bromo-ester of formula (6), and the resulting thiazole-tetrazole-ester is hydrolyzed under acidic conditions to give a thiazole-acid compound of formula (9).

In Scheme 9, isophthalic acid monomethyl ester of formula (1) is coupled with N-BOC-hydrazine and the BOC group is cleaved as described above for Scheme 7 to give the ester-acylhydrazine hydrochloride of formula (2). The ester-acylhydrazine hydrochloride (2) is coupled with 4-carboxymethylbenzoic acid methyl ester of formula (3) using conventional conditions such as EDAC·HCl, HOBt, N,N'-dimethylformamide ("DMF"), as described above to give the ester-bisacylhydrazine of formula (4). The ester-bisacylhydrazine of formula (4) is cyclized under acidic dehydrating conditions such as those described above for Scheme 7 to give the ester-oxadiazole of formula (5). The ester-oxadiazole of formula (5) is then saponified to give the corresponding acid-oxadiazole, which is coupled with an alpha-amino ketone hydrochloride of formula (6) under conventional conditions as described above for Scheme 8 to give the keto-amide-oxadiazole-ester of formula (7). The keto-amide-oxadiazole-ester of formula (7) is cyclized under acidic dehydrating conditions as described above, and the ester saponified to give the oxazole-oxadiazole-ester of formula (8).

Alternatively, following the procedures described above for Scheme 7, the ester-bisacylhydrazine of formula (4) is sulfurated, and the intermediate is cyclized under acidic dehydrating conditions to give a compound of formula (9), which is converted to the compound of formula (10) as described above, which is converted to the compound of formula (11) as described above.

Alternatively, following the procedures described above for Scheme 6, the compound of formula (7) is sulfurated, and the intermediate is cyclized under acidic dehydrating conditions to give a compound of formula (12) as described above.

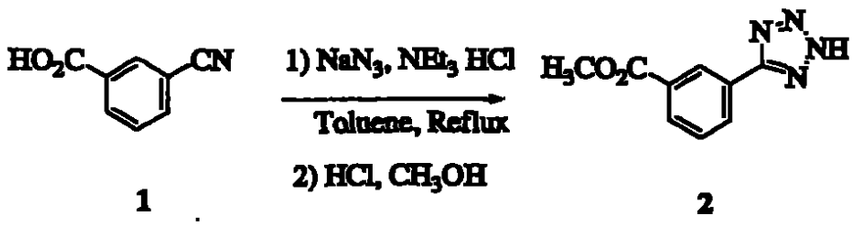
Alternatively, following the procedures described above for Schemes 6 and 7, the compound of formula (10) is sulfurated, and the intermediate is cyclized under acidic dehydrating conditions to give a compound of formula (13) as described above.

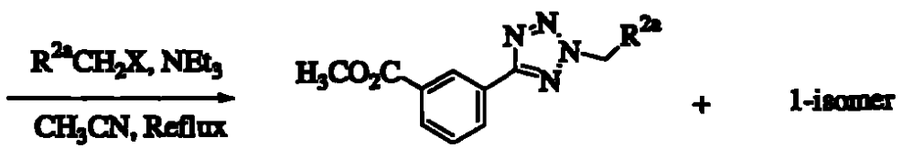
Alternatively in Scheme 9a, compounds of formulas (5) or (9) may be converted to compounds of formulas (17), (18), (19), and (20) by substituting the compound of Formula (14) in Scheme 9a for the compound of formula (6) in Scheme 9, and converting the resulting compounds as described for Scheme 9.

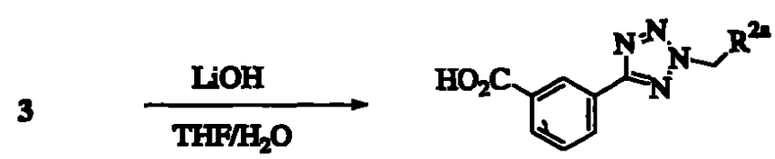
In Scheme 10, isophthalic acid monomethyl ester of formula (1) is coupled with 4-methoxybenzylamine of formula (2) using conventional conditions as described previously to give the keto-amide of formula (3). The ester-keto-amide of formula (3) is sturcturally related to the ester-bisacylhydrazine of formula (4) in Scheme 9. In a manner similar to that illustrated above in Scheme 9 for the conversion of the ester-bisacylhydrazine of formula (4) to the compounds of formulas (8), (11), (12), and (13), the compounds of formulas (4), (5), (6), and (7), respectively in Scheme 10 may be prepared.

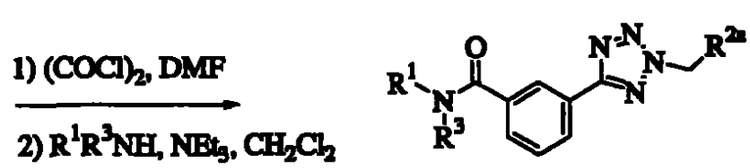
Alternatively in Scheme 10, a compound of formula (3) may be converted to compounds of formulas (8), (9), (10), and (11) by substituting 4-methoxy-benzoylhydrazine hydrochloride for the alpha-amino ketone hydrochloride of formula (6) in Scheme 9, and converting the resulting compounds as described for Scheme 9.

Scheme 1.



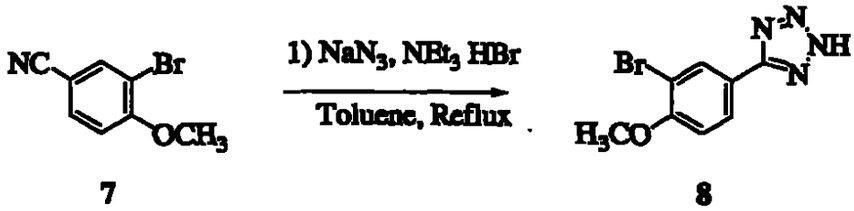




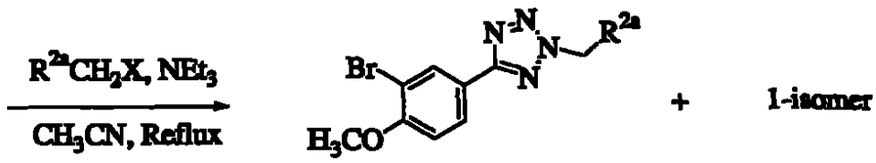


wherein R^1 and R^3 are as defined above for Formula I and $R^{2a}CH_2$ is a subset of the group R^2 of Formula I.

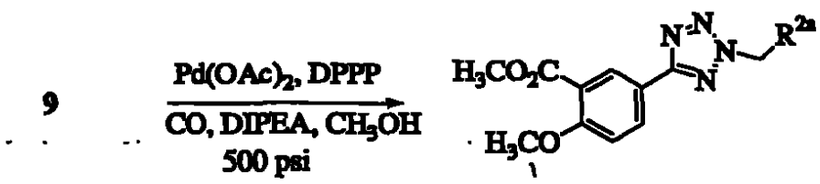
Scheme 2.



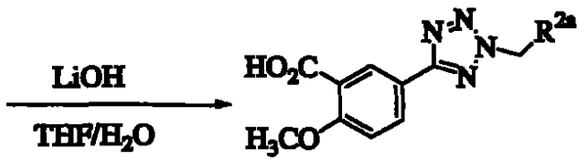
7 8



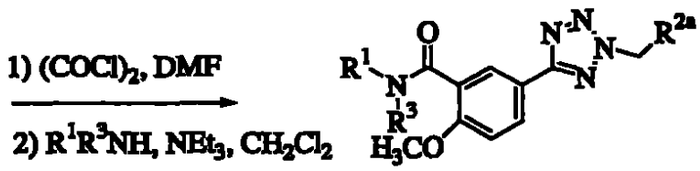
9 10



11



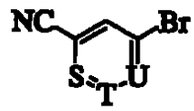
12



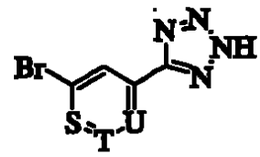
13

wherein R^1 and R^3 are as defined above for Formula I and $R^{2a}CH_2$ is a subset of the group R^2 of Formula I.

Scheme 3.



14

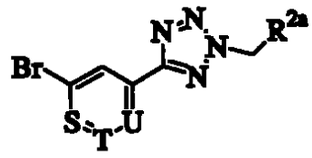


15

S=N, T&U=CH
T=N, S&U=CH
U=N, S&T=CH

$R^{2a}CH_2X$, NEt_3

CH_3CN, Reflux



16

\+ 1-isomer

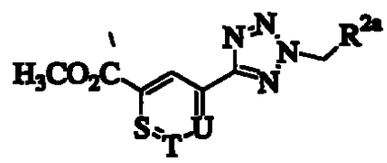
17

17

$Pd(OAc)_2$, DPPP

CO, DIPEA, CH_3OH

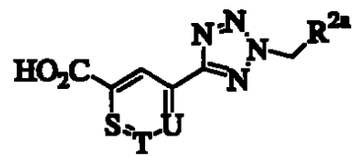
500 psi



18

LiOH

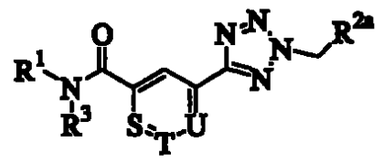
THF/H_2O



19

1) $(COCl)_2$, DMF

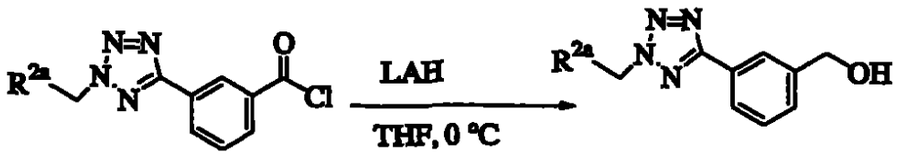
2) R^1R^3NH, NEt_3, CH_2Cl_2



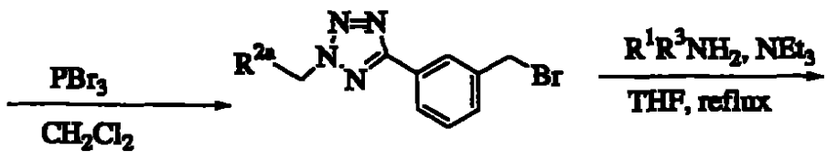
20

wherein R^1 and R^3 are as defined above for Formula I and $R^{2a}CH_2$ is a subset of the group R^2 of Formula I.

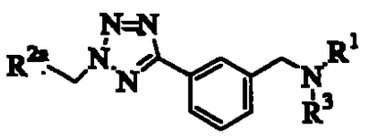
Scheme 4.



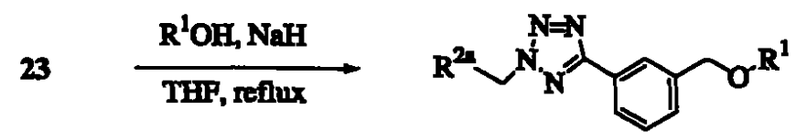
21 22



23



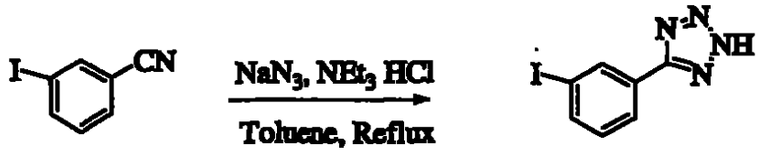
24



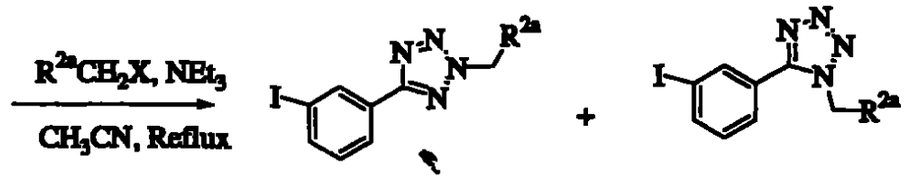
25

wherein R^1 and R^3 are as defined above for Formula I and $R^{2a}CH_2$ is a subset of the group R^2 of Formula I.

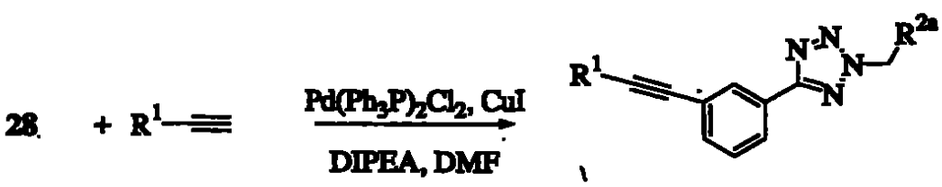
Scheme 5.



26 27



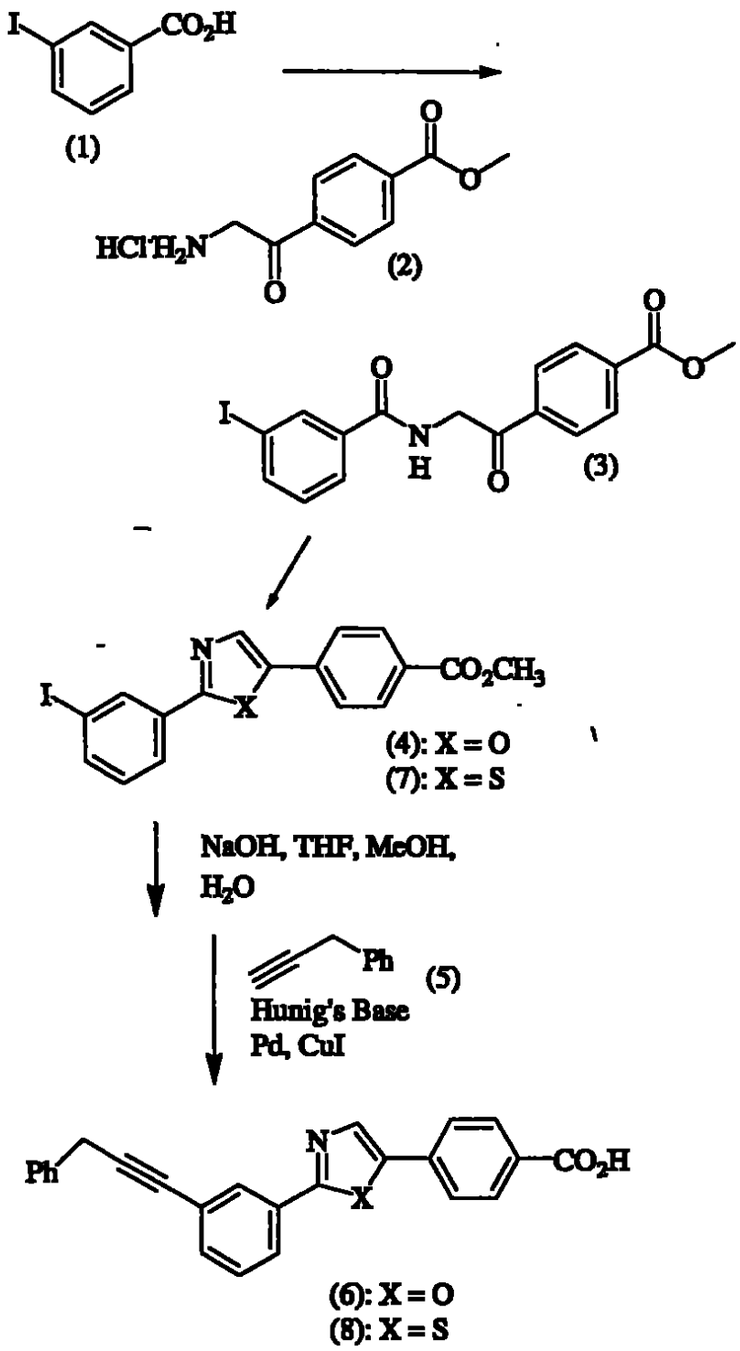
28 29



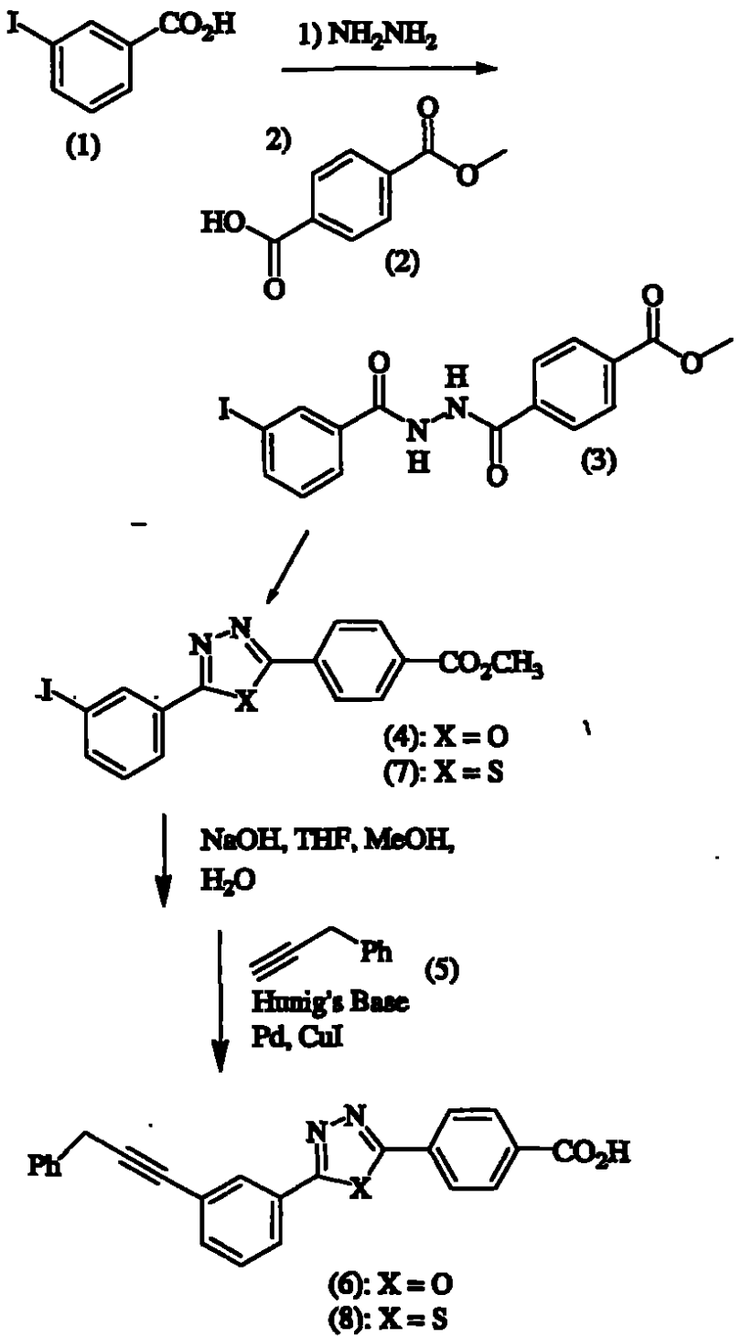
30

wherein R^1 and R^3 are as defined above for Formula I and $R^{2a}CH_2$ is a subset of the group R^2 of Formula I.

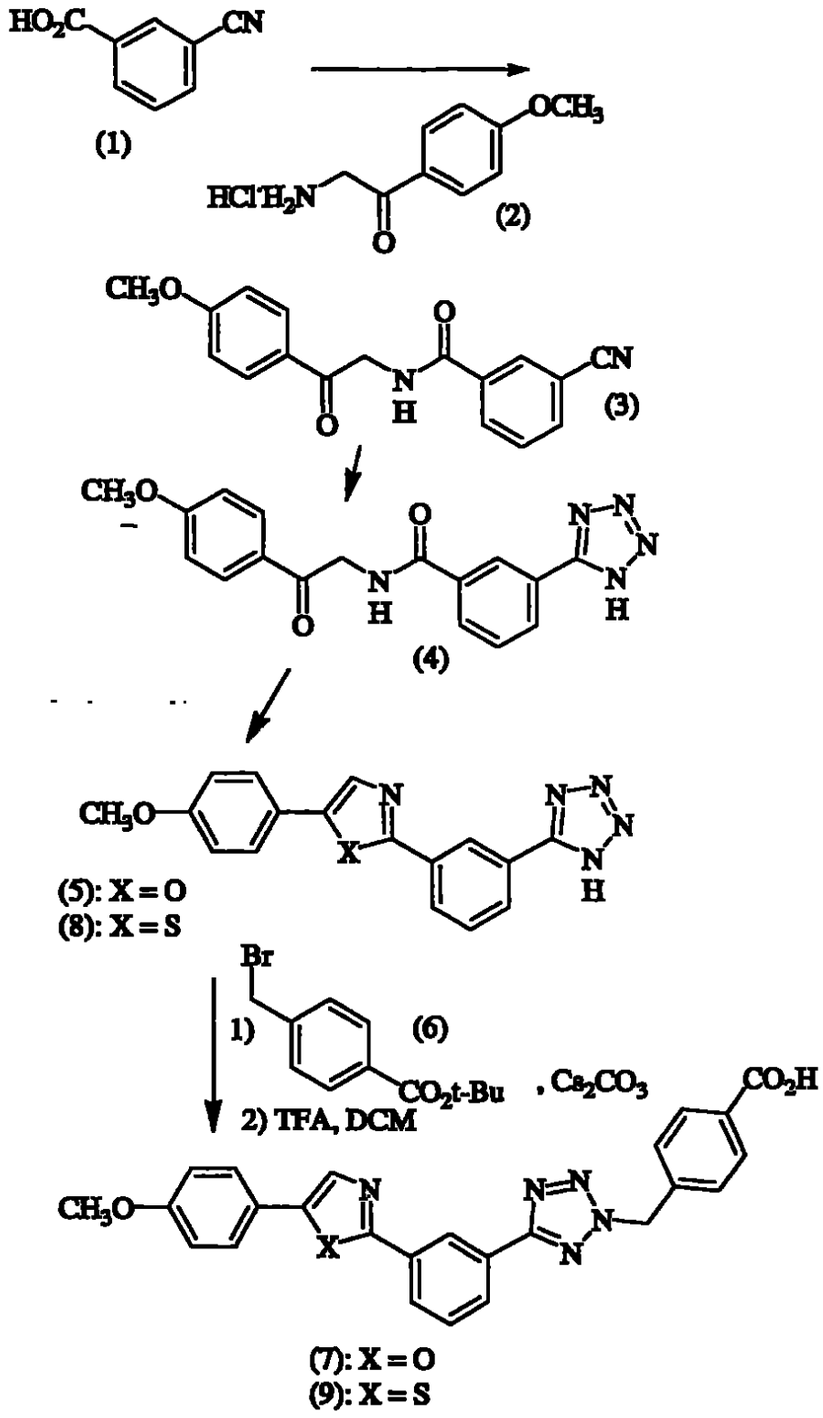
Scheme 6.


I
CO2H
(1)
HCl·H2N
O
O
O
(2)
I
N
H
O
O
O
(3)
N
X
I
CO2CH3
(4): X = O
(7): X = S
NaOH, THF, MeOH,
H2O
Ph
(5)
Hunig's Base
Pd, CuI
Ph
N
X
CO2H
(6): X = O
(8): X = S

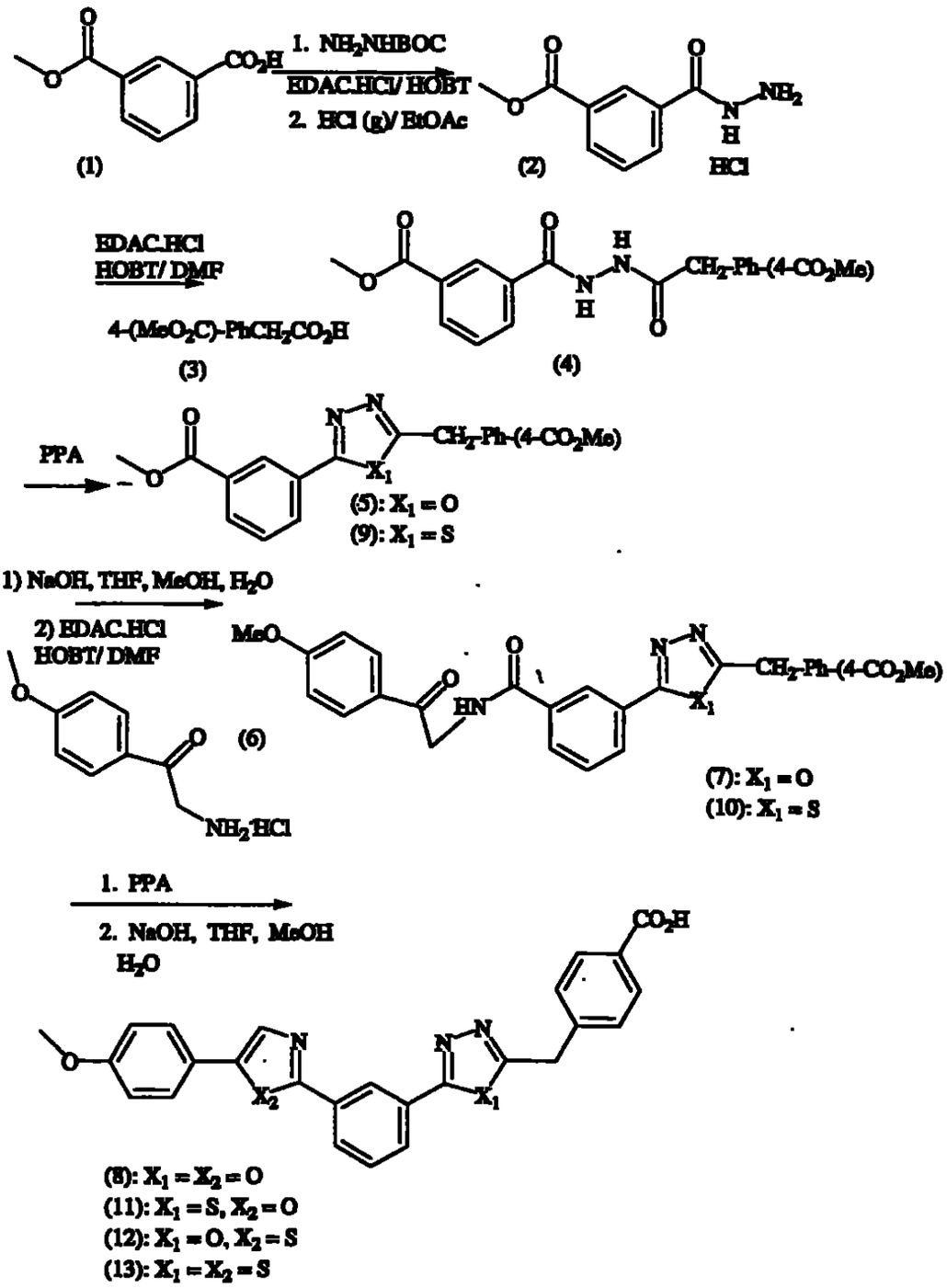
Scheme 7.


I
CO2H
1) NH2NH2
2)
(1)
HO
O
O
O
(2)
I
O
H
N
N
H
O
O
O
(3)
N
N
X
CO2CH3
I
(4): X = O
(7): X = S
NaOH, THF, MeOH,
H2O
Ph
(5)
Hunig's Base
Pd, CuI
Ph
N
N
X
CO2H
(6): X = O
(8): X = S

Scheme 8.

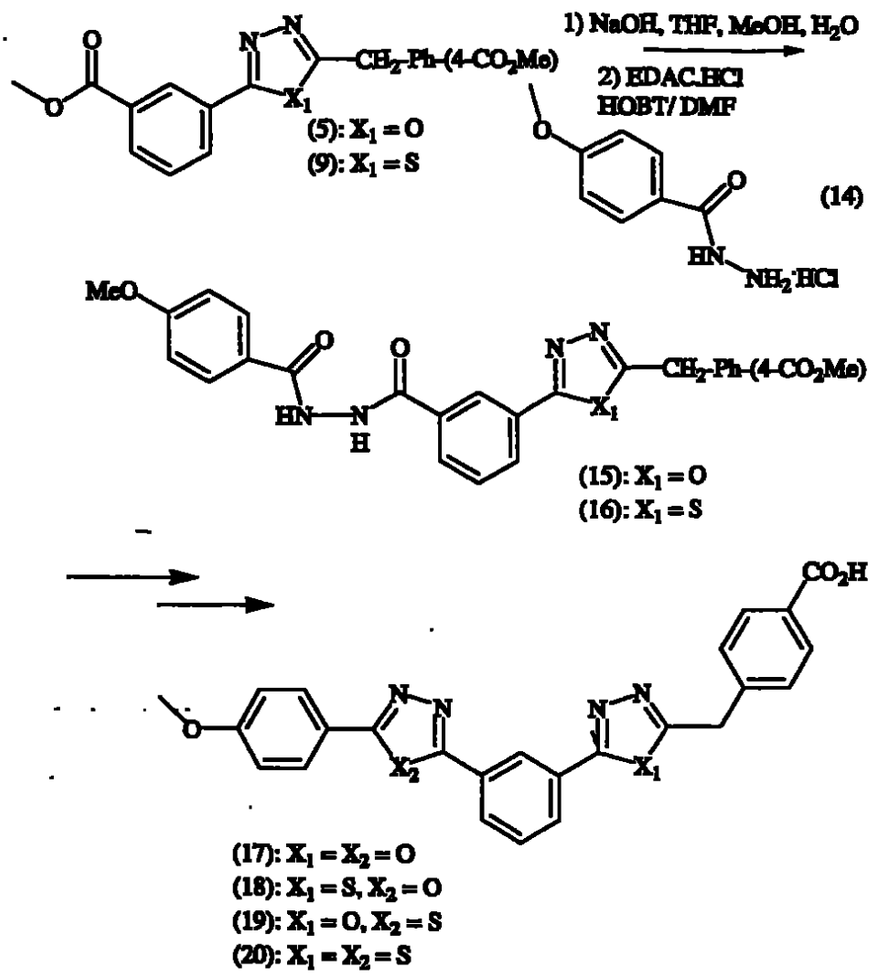

HO2C
CN
(1)
OCH3
HCl·H2N
O
(2)
CH3O
O
N
H
CN
(3)
(4)
(5): X = O
(8): X = S
Br
1)
(6)
CO2t-Bu
. Cs2CO3
2) TFA, DCM
CO2H
(7): X = O
(9): X = S

Scheme 9.

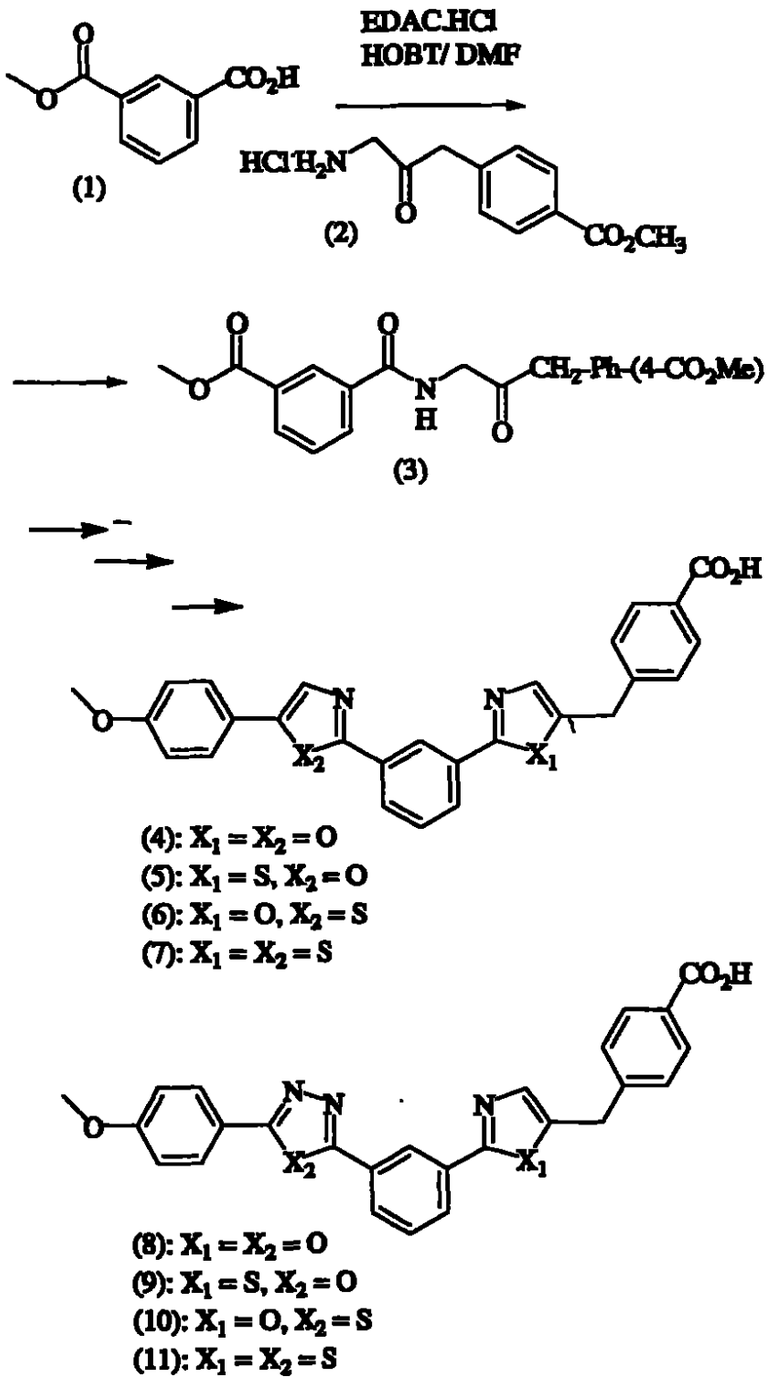

1. NH2NHBOC
EDAC.HCl/ HOBT
2. HCl (g)/ EtOAc
(1)
(2)
HCl
EDAC.HCl
HOBT/ DMF
4-(MeO2C)-PhCH2CO2H
(3)
(4)
CH2-Ph-(4-CO2Me)
PPA
(5): X1 = O
(9): X1 = S
1) NaOH, THF, MeOH, H2O
2) EDAC.HCl
HOBT/ DMF
(6)
NH2.HCl
(7): X1 = O
(10): X1 = S
1. PPA
2. NaOH, THF, MeOH
H2O
(8): X1 = X2 = O
(11): X1 = S, X2 = O
(12): X1 = O, X2 = S
(13): X1 = X2 = S

61

Scheme 9a.

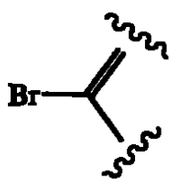

1) NaOH, THF, MeOH, H2O
2) EDAC.HCl
HOBT/ DMF
CH2-Ph-(4-CO2Me)
(5): X1 = O
(9): X1 = S
(14)
MeO
HN
NH2.HCl
(15): X1 = O
(16): X1 = S
CO2H
(17): X1 = X2 = O
(18): X1 = S, X2 = O
(19): X1 = O, X2 = S
(20): X1 = X2 = S

Scheme 10.

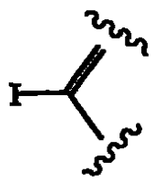


It should be appreciated that when Q is trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, CH_2C≡C, or CF_2C≡C and is bonded to a sp^2 carbon atom in Formula I, a palladium catalyzed coupling of the corresponding terminal olefin or alkyne of formulas R^1-(trans-(H)C=CH_2), R^1-(cis-(H)C=CH_2), R^1-C≡CH, R^1-CH_2C≡CH, or

R^1-$CF_2C{=}CH$, wherein R^1 is as defined above, with a bromo- or iodo-substituted sp^2 carbon atom of formula:

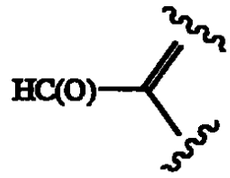


or



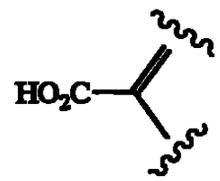
in the presence of a suitable base will yield a compound of Formula I wherein Q is trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, $CH_2C{\equiv}C$, or $CF_2C{\equiv}C$ and D is a group that is bonded to Q at a sp^2 carbon atom, and R^1, V, and R^2 are as defined above for Formula I. Illustrative examples of the coupling reagents and catalysts include palladium tetrakis(triphenylphosphine) or palladium(II) acetate as catalyst, a tertiary organic amine base such as triethylamine or diisopropylethylamine, a suitable solvent such as dimethylformamide ("DMF") or tetrahydrofuran ("THF"), and optionally a co-catalyst such as copper(I)iodide, at a suitable temperature such as from 0°C to 100°C, for a suitable time such as from 30 minutes to 2 days, and under an inert atmosphere such as an atmosphere of nitrogen or argon gas.

Alternatively, a corresponding aldehyde of formula



prepared as described below, may be coupled with a phosphonium ylide under Wittig olefination, or Horner-Emmons olefination, conditions to give a compound of Formula I wherein Q is trans-(H)C=C(H).

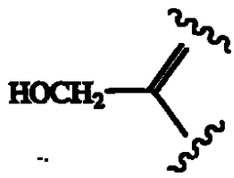
The bromo or iodo intermediates described above may be converted by conventional means to the corresponding carboxylic acid of formula



and the carboxylic acid converted by conventional means to compounds of Formula I wherein Q is OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$,

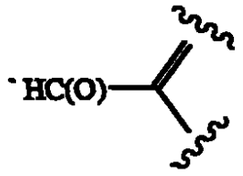
$N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $SC(O)$, $CH(R^6)C(S)$, or $SC(NR^6)$. Illustrative examples include coupling of the carboxylic acid with an amine to provide a compound of Formula I wherein Q is $N(R^6)C(O)$, and optionally sulfurating the resulting amide with, for example P_2S_5 to provide a compound of Formula I wherein Q is $N(R^6)C(S)$. Alternatively, the carboxylic acid may be coupled with an alcohol to provide a compound of Formula I wherein Q is $OC(O)$.

Alternatively, the carboxylic acid may be reduced to the corresponding hydroxymethyl compound of formula



and the hydroxymethyl converted to a compound of Formula I wherein Q is OCH_2 or $N(R^6)CH_2$ by conventional means.

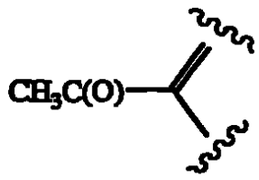
Alternatively, the hydroxymethyl compound may be oxidized to the corresponding aldehyde of formula



and the aldehyde coupled with hydroxylamine to give a corresponding oxime. The oxime may be chlorinated, and the chlorooxime cyclized with an olefin or alkyne to give a compound of Formula I wherein Q is a 5-membered heteroarylene.

Alternatively, the aldehyde may be prepared from the corresponding carboxylic acid by coupling the carboxylic acid with N,O-dimethylhydroxylamine and reducing the resulting dimethylhydroxamide with a suitable hydride reducing agent such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride.

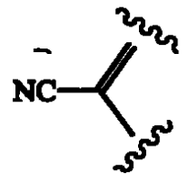
Alternatively, the above-described carboxylic acid intermediate may be converted by conventional means to the corresponding methyl ketone of formula



,

and the methyl ketone may be halogenated on methyl and coupled with various amines, alcohols, or other halogenated compounds to give a compound of Formula I wherein Q is $CH(R^6)C(O)$.

Alternatively, the above-described carboxylic acid intermediate or bromo- or iodo-intermediates may be converted by conventional means to the corresponding nitrile of formula



,

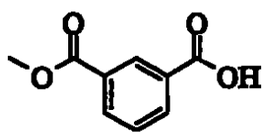
and the nitrile condensed with an amine or alcohol under non-nucleophilic basic conditions (e.g., 1,8-diazaundecane) to give a compound of Formula I wherein Q is $N(R^6)C(NR^6)$ or $OC(NR^6)$, respectively.

Alternatively, compounds of Formula I wherein Q is a lactam diradical may be prepared by conventional means by cyclizing the corresponding gamma-amino acids.

The synthesis of certain intermediates are described below in the Preparations.

PREPARATION 1

Synthesis of isophthalic acid monomethyl ester



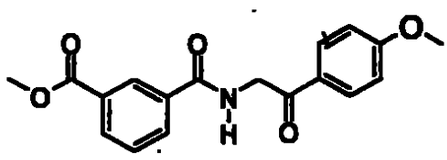
The following were introduced into a vessel: 10.0g (40.3 mmol) of methyl 3-bromobenzoate, 2.5g (mmol) of 1,3-bis(diphenylphosphino)propane ("DPPP"), 14 mL of triethylamine, 0.905 g of palladium acetate, and 140 ml of methanol. The vessel was sealed and pressurized with carbon monoxide to a pressure of 500

psi. The vessel was heated to 100 °C for 15 hours. The mixture was then cooled and concentrated on a rotary evaporator before partitioning between EtOAc and 2M HCl. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (1x). The organic extracts were combined and washed with saturated aqueous NaCl solution and dried ($MgSO_4$). Concentration provided a solid, which is slurried in hexane and filtered. The material is dried in a vacuum oven at ~ 10mmHg at 70 °C; yield 5.9g (82%).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.54 (3H, s); 7.18-7.21 (1H, m); 7.34- 7.40 (1H, m); 7.46- 7.49 (1H m); 7.87- 7.89 (1H, m).

PREPARATION 2

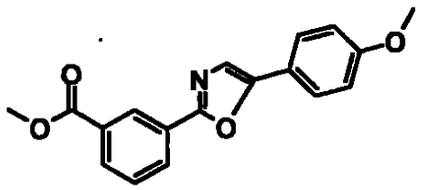
Synthesis of N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-isophthalamic acid methylester



1.8 g (5.5 mmol) of isophthalic acid monomethyl ester from Preparation 1, 3.5g (18.5 mmol) of EDAC·HCl, 2.5g (18.5 mmol) of HOBt, and 3.1 g (15.4 mmol) of 2-amino-1-(4-methoxy-phenyl)-ethanone hydrochloride were dissolved in 20 mL of dimethylformamide. 1.9g (15.4 mmo l) of di-isopropyl ethylamine was then added. Stirring was continued overnight at room temperature. Water (60 ml) was added, and the product was filtered, washed with water. The resulting solid was triturated in hot methanol, filtered and dried in a vacuum oven overnight at 70 °C to provide 3.5 g (69%) desired product. MS: m/z (APCI, AP+) 328 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.84 (3H, s); 3.88 (3H, s); 4.73 (2H, d, $J = 5.6$ *Hz*); 7.04- 7.08 (2H m); 7.63-7.66 (1H, t, $J = 7.8$ *Hz*);7.99- 8.027 (2H, m); 8.097-8.16 (2H,m); 8.47-8.48 (1H,m); 9.00-9.03 (1H, t, $J = 5.8$ *Hz*).

PREPARATION 3

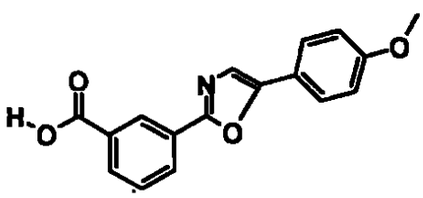
Synthesis of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoic acid methyl ester



0.5 g 1.5 mmol) of N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-isophthalamic acid methylester from Preparatino 2 was dissolved in ~15 mL of poly phosphoric acid. The mixture was stirred at 80 °C for 2 hours before allowing it to cool to room temperature. Water (60 mL) was added, and the product precipitated upon agitation. The solid was filtered and washed with water. Slurried solid product in hot methanol and filtered. Dried in vacuum oven overnight to obtain 0.38 (80%) desired product.

PREPARATION 4

Syntheais of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoic acid



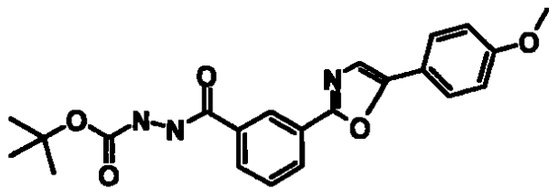
A solution of 1.7g (5.5mmol) N-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-isophthalamic acid methylester from Preparation 3 in a 3:1:1 mixture of THF/ methanol/ water was added 10mL (10 mmol) 1N NaOH. The mixture was stirred 4 hours at room temperature before concentrating on a rotary evaporator. The residue was treated with 6M HCl then filtered, washed with water (1X) and dried in a vacuum oven overnight at 70 °C to provide 1.5 g (91%) desired product.

MS: m/z (APCI, AP+) 296 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.79 (3H, s); 7.03-7.07 (2H, m); 7.65- 7.79 (4H, m); 8.03- 8.06 (1H m); 8.26- 8.28 (1H m); 8.54- 8.55 (1H, m).

PREPARATION 5

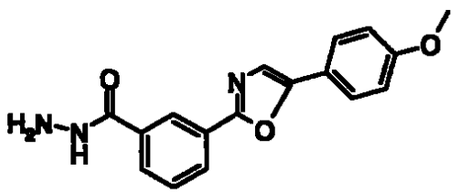
Synthesis of N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester



1.5 g (5.0 mmol) of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoic acid from Preparation 4, 1.3g (6.6 mmol) EDAC·HCl, 0.89g (6.6 mmol) HOBT, and 0.87 g (6.6 mmol) hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester was dissolved in 20 mL of dimethylformamide. Stirring was continued 48 hours at room temperature. Water (60 mL) was added, and the product was extracted with 1:1 THF/ EtOAc (2x). Combined the organic extracts and washed with saturated aqueous NaCl solution (3x), dried ($MgSO_4$). Dried in a vacuum oven overnight at 70 °C to provide 1.6 g (82%) of desired product. MS: m/z (APCI, AP+) 410 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 1.48 (9H, s); 3.84 (3H, m); 6.93-6.96 (2H, m); 7.25-7.29 (2H m); 7.36-7.53 (2H, m); 7.60-7.63 (1H, m); 7.69-7.92; 8.00 (1H, s); 8.16-8.48 (1H, m).

PREPARATION 6

Synthesis of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoic acid hydrazide



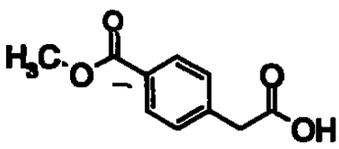
To a 0 °C suspension of 2.0g (5.0 mmol) N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester from Preparation 5 in 30 mL EtOAC was bubbled HCl gas for 3 minutes. Gas flow was stopped and

the mixture was stirred 2 hours. The solid product was filtered off and washed with EtOAc. Dried in a vacuum oven at 70 °C overnight to obtain 1.5 g (96%) desired white solid. MS: m/z (APCI, AP+) $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) (9H, s); (3H, m); (2H, m); (2H m); (2H, m); (1H, m); 8 (1H, s).

PREPARATION 7

Synthesis of 4-Carboxymethyl-benzoic acid methyl ester



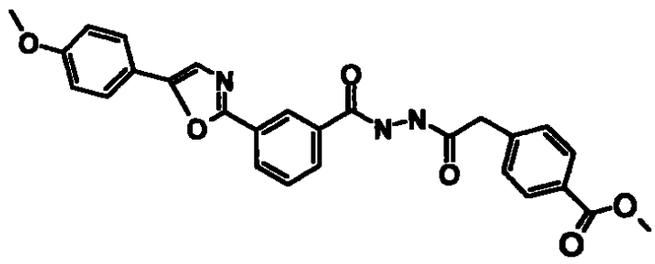
30.0g (139 mmol) of (4-Bromo-phenyl)-acetic acid 5.7g (14 mmol) DPPP, 32.4 mL of triethylamine, 2.08 g palladium acetate and 300 mL of methanol were introduced into a vessel. The vessel was sealed and pressurized with carbon monoxide to a pressure of 500psi. The vessel was heated at 100 °C for 15 hours. The mixture was then cooled and concentrated on a rotary evaporator before partitioning between EtOAc and 2M HCl. Separated and extracted the aqueous layer with EtOAc (1x). The organic extracts were combined and washed with saturated aqueous NaCl solution and dried (MgSO4). Concentration provided a solid which was slurried in hexane and filtered. The material was dried in a vacuum oven at ~ 10mmHg at 70 °C; yield 24 g (88%)

MS: m/z (APCI, AP$^-$) 179 $[M]^-$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.86 (3H, s); 7.63-7.67 (1H, m); 8.15- 8.18 (2H, m); 8.45-8.46 (1H m).

PREPARATION 8

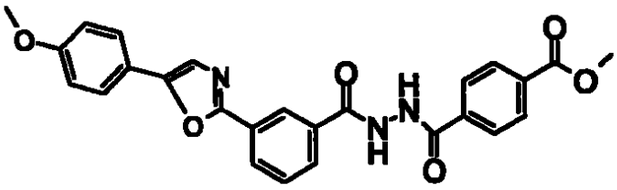
Synthesis of 4-[2-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazino)-2-oxo- ethyl]-benzoic acid methyl ester



0.7 g (2.0 mmol) of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoic acid hydrazide hydrochloride from Preparation 6, 0.49g (2.6 mmol) EDAC·HCl, 0.35g (2.6 mmol) HOBT, and 0.50 g (2.6 mmol) 4-carboxymethyl-benzoic acid methyl ester from Preparation 7 was dissolved in 20 mL of dimethylformamide. 0.33g (2.6 mmol) Di-isopropylethylamine was then added. Stirring was continued 14 hours at room temperature. Water (60 ml) was added and the product was extracted with 1:1 Et_2O/ EtOAc (2x). Combined the organic extracts and washed with saturated aqueous NaCl solution (4x), dried ($MgSO_4$). The resulting solid was triturated in EtOAc and filtered. Dried in a vacuum oven overnight at 70 °C to provide 0.48 g (49%) desired product. MS: m/z (APCI, AP+) 486 $[M]^+$
NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.66 (2H, s); 3.79 (3H, s); 3.83 (3H, s); 7.04-7.08 (2H, m); 7.48-7.50 (2H,m); 7.53-7.98 (9H, m); 7.99-8.24 (1H, m); 8.52-8.53 (1H, m).

PREPARATION 9

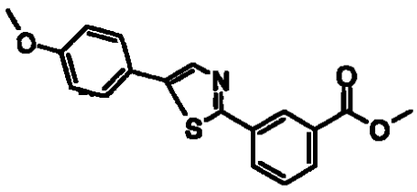
Synthesis of 4-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinocarbonyl)-benzoic acid methyl ester



Using the procedure from Preparation 8 and terephthalic acid monomethyl ester in place of 4-carboxymethyl-benzoic acid methyl ester from Preparation 7 was obtained 0.48g (50%) of desired white solid. MS: m/z (APCI, AP+) 472 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.77 (3H, s); 3.85 (3H, S); 7.03-7.05 (2H, d); 7.66- 7.78 (4H, m); 8.00-8.07 (5H, m); 8.23- 8.25 (1H, d); 8.56 (1H, s); 10.77-10.81 (2H, broad m).

PREPARATION 10

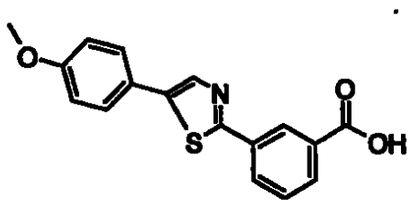
Synthesis of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid methyl ester



To a suspension of 1.4 g (4.3 mmol) N-[2-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-isophthalamic acid methylester from Preparation 2 in 30 mL of dry dioxane was added 1.1g (5.2 mmol) of P_2S_5 in one portion. The resulting mixture was warmed to 50 °C for 1 hour before cooling to room temperature and adding about 60 ml water. Stirred 2 hours and then filtered off solid product. Triturated in hot MeOH and filtered. Dissolved in THF and filtered through a plug of flash silica gel with THF eluent. Concentration gave 1.4g (100%) of desired product. Used directly in the procedure of Preparation 11 without characterization.

PREPARATION 11

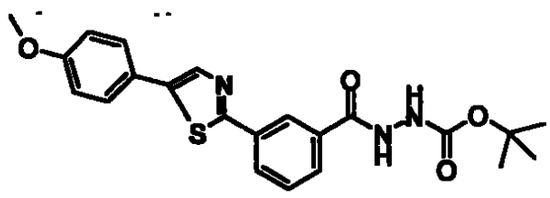
Synthesis of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid



A solution of 1.4g (4.3mmol) 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid methyl ester from Preparation 10 in a 3:1:1 mixture of THF/ methanol/ water was added 10mL (10 mmol) 1N NaOH. The mixture was stirred 14 hours at room temperature before concentrating on a rotary evaporator. The residue was treated with 6M HCl then filtered, washed with water (1X) and dried in a vacuum oven overnight at 70 °C to provide 1.2 g (88%) of desired product. MS: m/z (APCI, AP+) 312 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.79 (3H, s); 7.00-7.07 (2H, m); 7.61- 7.67 (3H, m); 7.99-8.02 (1H, m); 8.14-8.17 (1H, m); 8.22-(1H, s); 8.44-8.45 (1H, m).

PREPARATION 12

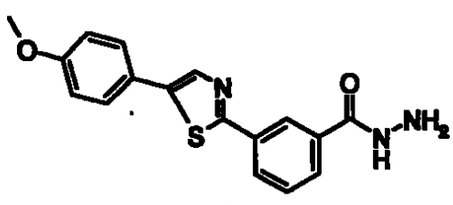
Synthesis of N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester



Using the procedure from Example B2 and 1.2g (3.8 mmol) 3-[5-(4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid from Preparation 11 as starting material, the desired product was obtained.

PREPARATION 13

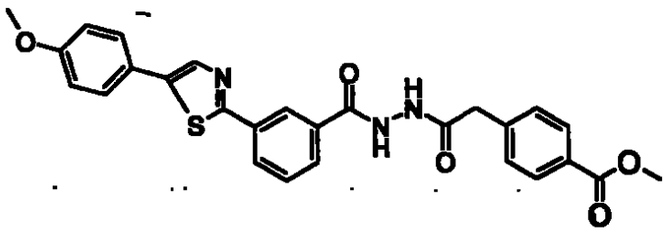
Synthesis of 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid hydrazide hydrochloride



Using the procedure from Preparation 6 and 0.85g (2.0 mmol) N'-{3-[5-(4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester from Preparation 12, 0.68g (45%) desired product was obtained.
MS: m/z (APCI, AP+) 326 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.79 (3H, s); 7.01-7.05 (2H, m); 7.64- 7.74 (3H, m); 8.00-8.01 (1H, m); 8.03-8.18 (1H, m); 8.24-(1H, s); 8.45-8.46 (1H, m).

PREPARATION 14

Synthesis of 4-[2-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazino)-2-oxo-ethyl]-benzoic acid methyl ester



Using the procedure from Preparation 8 and 0.67 (2.1 mmol) 3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoic acid hydrazide hydrochloride from Preparation 13 0.35 (33%) of desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP+) 502 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.65 (2H, S); 3.79 (3H, s); 3.83 (3H, s); 7.00-7.04 (2H, m); 7.48- 7.67 (5H, m); 7.90-7.95 (3H, m); 8.11-8.13 (1H, m); 8.24 (1H, s); 8.40-8.41 (1H, m).

Illustrative examples of the synthesis of compounds of Formula I are described below in the Examples.

EXAMPLE 1

Step (a): 3-(2H-Tetrazol-5-yl)benzoic acid methyl ester

To a solution of 3-cyanobenzoic acid (12.3 g, 0.083 mol) in toluene (300 mL) were added sodium azide (16 g, 0.25 mol) and triethylamine hydrochloride (34 g, 0.25 mol) respectively. The reaction mixture was refluxed for 4 hours, cooled to room temperature, and diluted with water (300 mL). The organic phase

was separated and the aqueous portion was acidified (pH=1) using concentrated HCl. The precipitate was collected by filtration and oven-dried to give 14 g (89%) of the tetrazole as a white solid. CI-MS: C8H6N4O2 [M+1] 191.0. The product obtained (14 g, 0.074 mol) was suspended in anhydrous methanol followed by the addition of gaseous HCl over a period of 20 minutes. The warm solution was stirred at room temperature for overnight, then concentrated in vacuo. The resulting residue was triturated with diethyl ether and collected by filtration to yield 12.1 g (81%) of the methyl ester intermediate 2. CI-MS: C9H8N4O2 [M+1] 205.2

Step (b): 3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoic acid methyl ester

The methyl ester synthesized in Step (a) (12.1 g, 0.059 mol) was diluted with acetonitrile (300 mL) and triethylamine (6.6 g, 0.060 mol). Dissolution occurred after stirring at room temperature for 5 minutes. The solution was treated with 4-methoxybenzyl chloride (6.6 g, 0.065 mol) and refluxed for overnight. Precipitation occurred on cooling the reaction mixture to room temperature. The solvent was concentrated and the residue was triturated with ethyl acetate and filtered. The filtrate was washed with aqueous HCl (1M, 50 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated in vacuo. The 2-isomer was isolated analytically pure utilizing silica gel chromatography (elution with dichloromethane) to give the title compound (10.5 g, 55%) as a white solid. ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.8 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H) ppm. Mp 105-106 °C.

Step (c): 3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoic acid

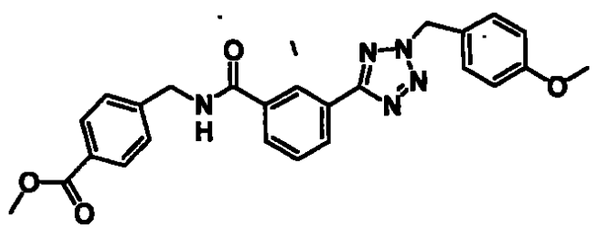
The ester prepared in Step (b) (10.4 g, 0.032 mol) was suspended in aqueous tetrahydrofuran (20 mL, 1:1) followed by the addition of lithium hydroxide monohydrate (4 g, 0.096 mol) in one portion. Dissolution occurred after stirring at room temperature for 30 minute. The solution was stirred for an additional 16 hours. The THF was concentrated in vacuo and the aqueous solution was acidified to pH=1 using concentrated HCl. The resulting precipitate was collected by filtration and recrystallized from hexane/ethyl acetate to give the title compound (10 g, 100%) as a white solid. ^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 8.6 (s, 1H), 8.3

(d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.9 (s, 2H), 3.7 (s, 3H) ppm.

Step (d): 3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoyl chloride.

The carboxylic acid intermediate (10 g, 0.032 mol) from Step (c) was suspended in dichloromethane followed by the addition of oxalyl chloride (20.4 g, 0.16 mol) and catalytic DMF. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, at which time dissolution was nearly complete. The reaction mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with petroleum ether and collected by filtration to give the title compound (9.5 g, 90%) as a white solid. ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.6 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.8 (s, 3H) ppm. Mp 122-124 °C.

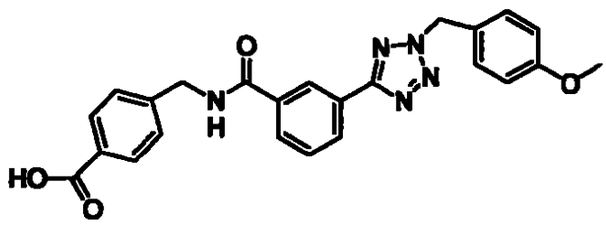
Step (e): 4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester



To a solution of methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride (0.22 g, 1.1 mmol) and triethylamine (0.22 g, 2.2 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added the acid chloride (0.33 g, 1.01 mmol) prepared in (e). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hour, then diluted with aqueous HCl (1M, 20 mL). The organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO4), and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from hexane/ethyl acetate to give a white solid (0.38 g, 83%). ^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 9.4 (t, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (t, 1H),7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.9 (s, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H) ppm. Mp 167-168 °C.

EXAMPLE 2

4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid

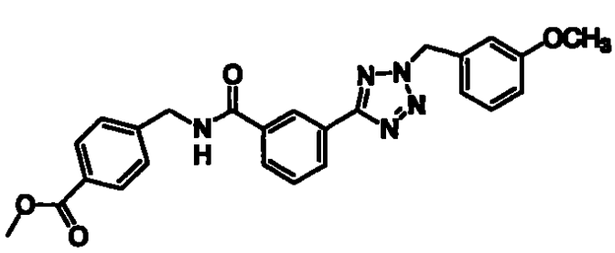


The ester (0.065 g, 0.14 mmol) prepared in Example 1, Step (e) was diluted with aqueous tetrahydrofuran followed by the addition of lithium hydroxide monohydrate (0.018 g, 0.4 mmol). Following the experimental conditions described in (d) yielded the free acid (0.045 g, 71%)as a white solid. ^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 12.8 (bs, 1H), 9.4 (t, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.4 (dd, 4H), 6.9 (d, 2H), 5.9 (s, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.7 s, 3H) ppm. Mp 202-205 °C.

Replacement of 4-methoxybenzyl chloride in Step (b) of Example 1 with an appropriately substituted alkyl halide and utilizing the experimental conditions described for Example 1 and Example 2 yielded the following compounds:

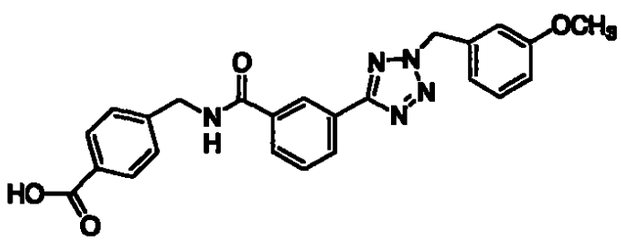
EXAMPLE 3

4-({3-[2-(3-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester. Mp 153-154 °C.



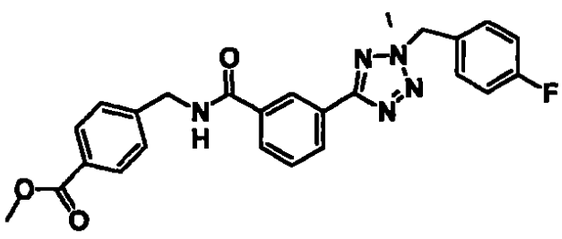
EXAMPLE 4

4-({3-[2-(3-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid. Mp 204-206 °C.



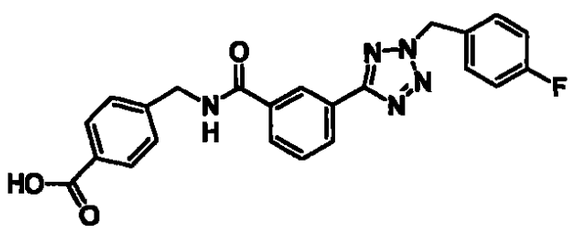
EXAMPLE 5

4-({3-[2-(4-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester. Mp 179-178 °C.



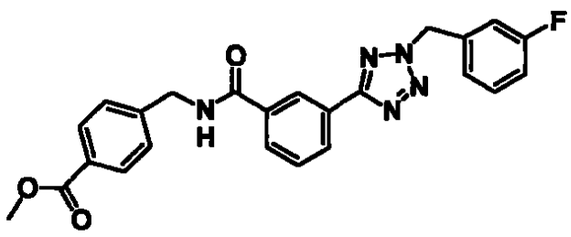
EXAMPLE 6

4-({3-[2-(4-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid. Mp 222-224 °C.



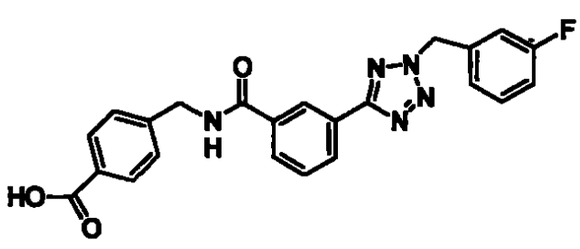
EXAMPLE 7

4-({3-[2-(3-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid methyl ester. Mp 157-155 °C.



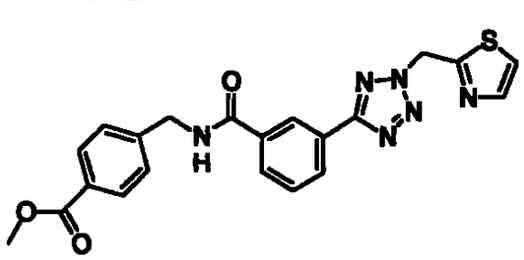
EXAMPLE 8

4-({3-[2-(3-Fluoro-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid. Mp 217-219 °C.



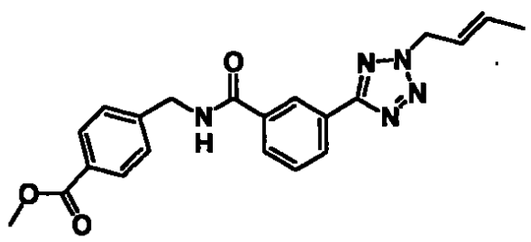
EXAMPLE 9

4-{[3-(2-Thiazol-2-ylmethyl-2Htetrazol-5-yl)-benzoylamino]-methyl{-benzoic acid methyl ester. Mp 158-160 °C.



EXAMPLE 10

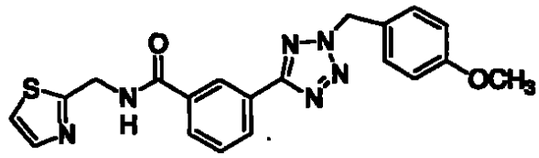
4-{[3-(2-But-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzoylamino]-methyl}benzoic acid methyl ester. Mp 107-108 °C.



Replacement of methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride in Step (e) of Example 1 with an appropriately substituted amine and utilizing the experimental conditions described for Example 1 yielded the following compounds:

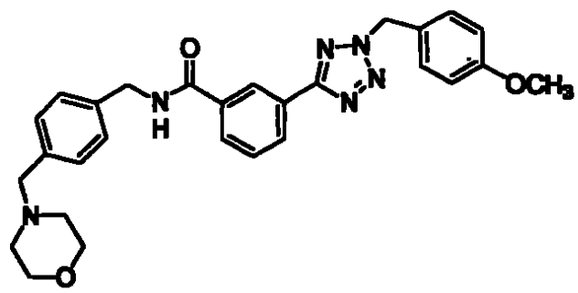
EXAMPLE 11

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-thiazol-2-ylmethyl-benzamide Mp 143-145 °C.



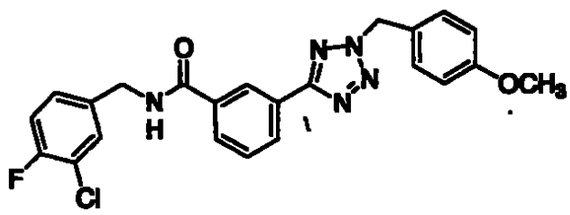
EXAMPLE 12

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(4-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-benzamide Mp 161-162 °C.



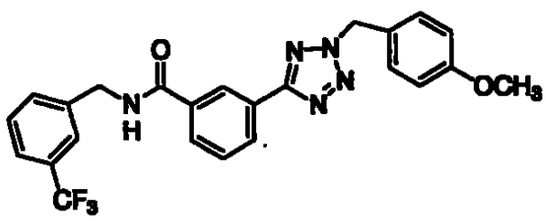
EXAMPLE 13

N-(3-Chloro-4-fluoro-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide Mp 150-151 °C



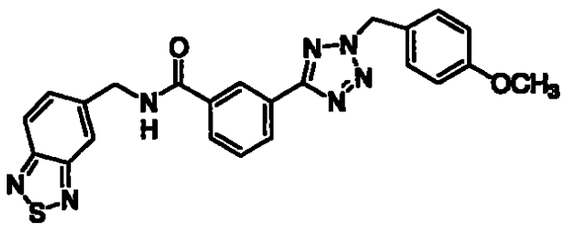
EXAMPLE 14

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide Mp 162-163 °C.



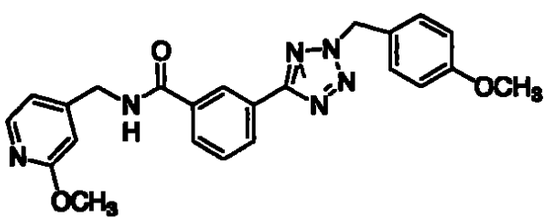
EXAMPLE 15

N-2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide Mp 207-208 °C.



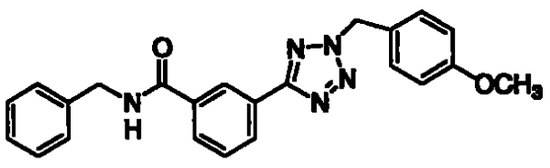
EXAMPLE 16

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-benzamide Mp 166-169 °C.



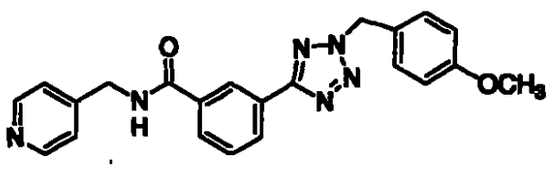
EXAMPLE 17

N-Benzyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide Mp 169-170 °C.



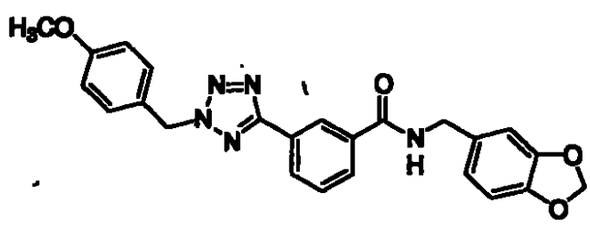
EXAMPLE 18

3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-pyridin-4-ylmethyl-benzamide Mp 163-164 °C.



EXAMPLE 19

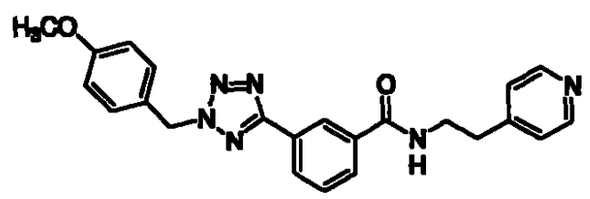
N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.



LC/MS: MW 443.46, 94.69% purity

EXAMPLE 20

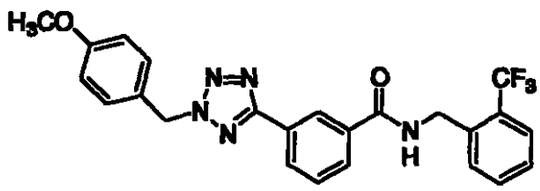
3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-benzamide.



LC/MS: MW 414.46, 100% purity

EXAMPLE 21

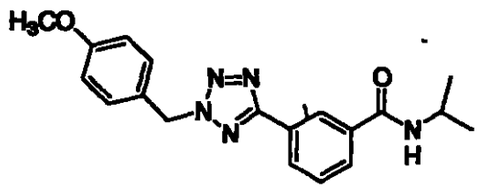
3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide.



LC/MS: MW 467.45, 94.93% purity

EXAMPLE 22

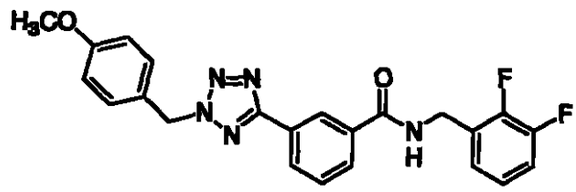
N-Isopropyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.



LC/MS: MW 351.41, 96.37% purity

EXAMPLE 23

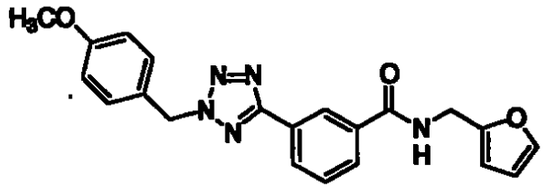
N-(2,3-Difluoro-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.



LC/MS: MW 435.43, 100% purity

EXAMPLE 24

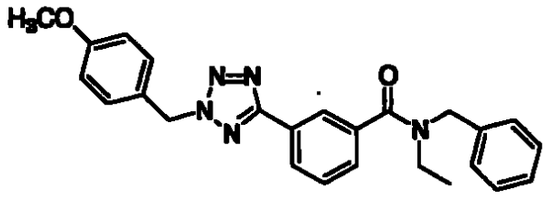
N-Furan-2-ylmethyl-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.



LC/MS: MW 389.41, 100% purity

EXAMPLE 25

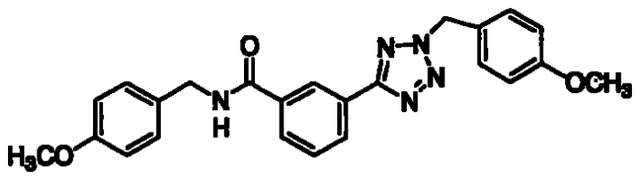
3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamide.



LC/MS: MW 427.51, 100% purity

EXAMPLE 26

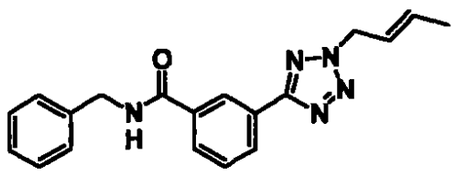
N-(4-Methoxy-benzyl)-3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide Mp 159-160 °C.



Replacement of 4-methoxybenyl chloride and methyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride in Steps (b) and (e) respectively of Example 1 with an appropriately substituted alkyl halide and amine, and utilizing the experimental conditions described for Example 1, yielded the following compounds:

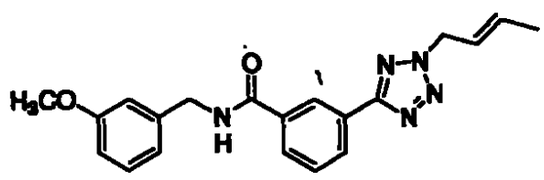
EXAMPLE 27

N-Benzyl-3-(2-but-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzamide. Mp 100-101 °C.



EXAMPLE 28

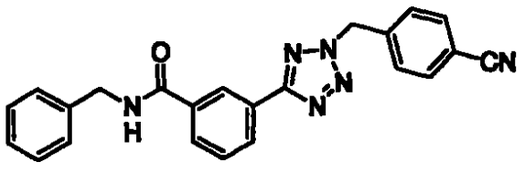
3-(2-But-2-enyl-2H-tetrazol-5-yl)-N-(3-methoxy-benzyl)-benzamide.



Elem. Anal. Calcd. For $C_{20}H_{21}N_5O_2$: C, 66.10%; H, 5.82%; N, 19.27%; Found: C, 66.00%; H, 5.78%; N, 19.23%.

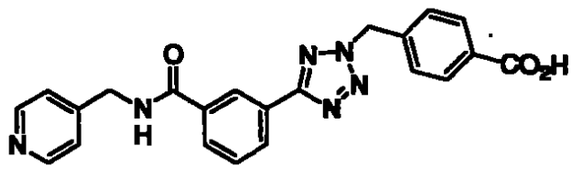
EXAMPLE 29

N-Benzyl-3-[2-(4-cyano-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide. Mp 191-192 °C.



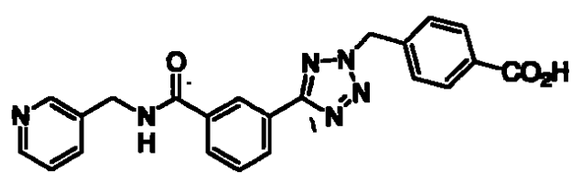
EXAMPLE 30

4-(5-{3-[(Pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid. TFA salt Mp 222°C dec.



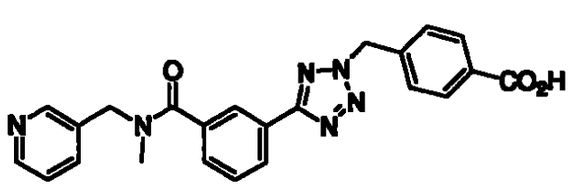
EXAMPLE 31

4-(5-{3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid. TFA salt Mp 253°C dec.



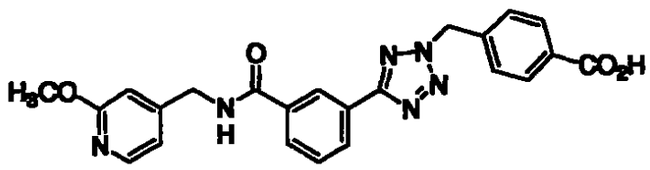
EXAMPLE 32

4-(5-{3-[(Methyl-pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid. TFA salt Mp 235°C dec.



EXAMPLE 33

4-(5-{3-[(2-Methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid. TFA salt Mp 228°C dec.



EXAMPLE 34

N-(4-Fluoro-benzyl)-2-methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.

Step (a): 5-(3-Bromo-4-methoxy-phenyl)-2H-tetrazole.

The same procedure was used to form the tetrazole as that which was described in Step (a) of Example 1. Yield: 9.9 g, 97%. ^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.5 (s, 3H) ppm.

Step (b): 5-(3-Bromo-4-methoxy-phenyl)-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole

The tetrazole synthesized in Step (a) was alkylated using the experimental conditions described in Step (b) of Example 1. Yield: 8.6 g, 59%. ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H) ppm.

Step (c): 2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoic acid methyl ester.

The tetrazole (4 g, 0.011 mol) prepared in Step (b) was added to a glass-lined reactor containing triethylamine (0.73 g, 0.03 mol), diphenylphosphinylpropane (0.66 g, 1.6 mmol), palladium (II) acetate (0.24 g, 1.1mmol), and anhydrous methanol (70 mL). The reaction mixture was heated to 100 °C under 500 psi carbon monoxide for 12 hours. The reaction mixture was filtered and thoroughly washed with tetrahydrofuran. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was recrystallized from hexane/ethyl acetate to give white crystalline needles (1.6 g, 43%). Mp 110-111 °C. ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.5 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (s,3H), 3.8 (s, 3H) ppm.

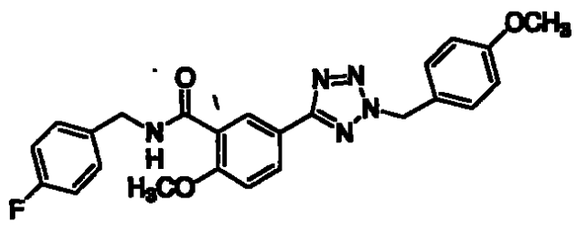
Step (d): 2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoic acid.

The ester (0.91 g, 2.57 mmol) obtained in Step (c) was converted to the corresponding carboxylic acid utilizing reaction conditions described in step c of Example 1. Yield: 0.57 g, 65%. ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.9 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 3H), 3.8 (s, 3H) ppm.

Step (e): 2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoyl chloride.

The acid chloride was prepared from the carboxylic acid (0.52g, 1.54 mmol, Step (d)) using reaction conditions previously described for step d of Example 1. The crude product (0.57 g, tan solid) was used without further characterization.

Step (f): N-(4-Fluoro-benzyl)-2-methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzamide.

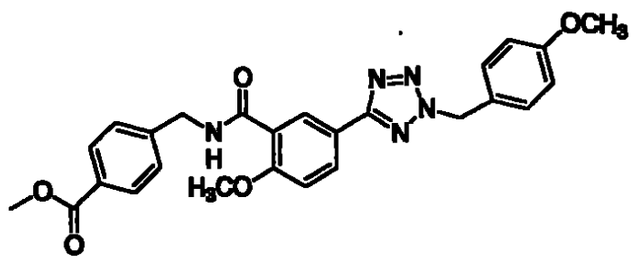


The crude acid chloride (0.2 g, 0.56 mmol) obtained in Step (e) was taken up in dichloromethane (2 mL) and added dropwise to a solution of 4-fluorobenzylamine (0.07 g, 0.56 mmol) and triethylamine (0.062 g, 0.61 mmol) in dichloromethane (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours, then diluted with aqueous HCl (1M, 5 mL). The organic phase was separated, dried (MgSO4), and concentrated in vacuo. The resulting solid was triturated with petroleum ether/diethyl ether (1:1) to yield a pale yellow solid (0.18 g, 72%). ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.9 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 6.9 (d, 2H), 5.7 (s, 2H), 4.7 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H) ppm. Mp 156-158°C.

Replacement of 4-fluorobenzyl amine in Step (f) of Example 27 with an appropriately substituted amine yielded the corresponding tetrazole amide derivatives:

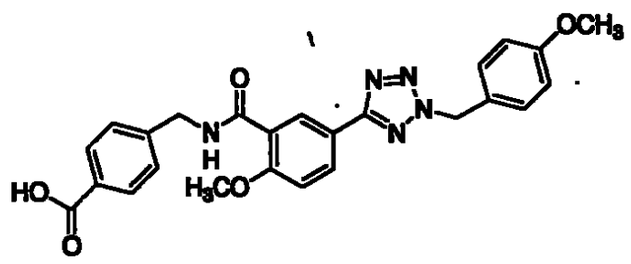
EXAMPLE 35

4-({2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid). Mp 177-178 °C.



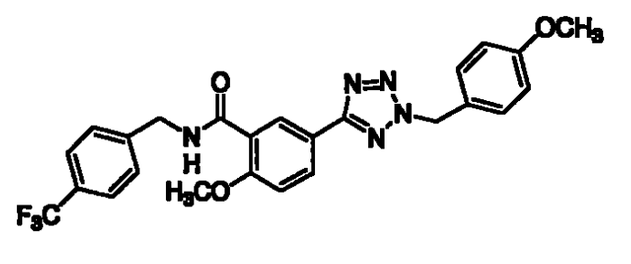
EXAMPLE 36

4-({2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid. Mp 207-209 °C.



EXAMPLE 37

2-Methoxy-5-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide. Mp 188-190 °C.



EXAMPLE 38

Benzyl{3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyl}-amine hydrochloride.

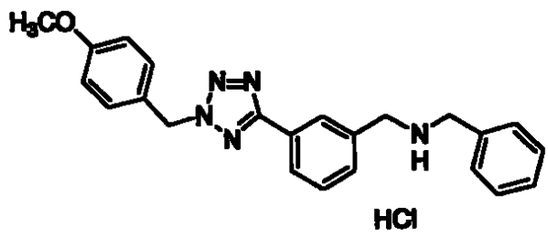
Step (a): {3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-phenyl}-methanol.

The acid chloride (2.5 g, 7.6 mmol) prepared in Step (d) of Example 1 was added to a suspension of lithium aluminum hydride ("LAH") (0.58 g, 25 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) cooled to 0 °C. The reaction mixture gradually warmed to room temperature over two hours. Aqueous HCl was added dropwise to quench excess LAH. The mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through Celite. The filtrate was washed with brine, dried (MgSO4), and concentrated. The resulting viscous liquid was triturated with hexane/diethyl ether to yield a pale yellow solid (1.9 g, 84%). Mp 70-72 °C.

Step (b): 5-(3-Bromomethyl-phenyl)-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazole.

The alcohol (1 g, 3.37 mmol) of Step (a) was dissolved in dichloromethane (25 mL) and added dropwise at room temperature to a solution of phosphorous tribromide (1 g, 3.7 mmol) in dichloromethane (75 mL). The solution was stirred for 16 hours, then concentrated in vacuo. The residue obtained was triturated with hexane and collected by filtration to yield a white solid (1.17 g, 92 %). ^{1}HNMR (CDCl3) δ 8.2 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.7 (s, 3H) ppm.

Step (c): Benzyl{3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyl}-amine hydrochloride.



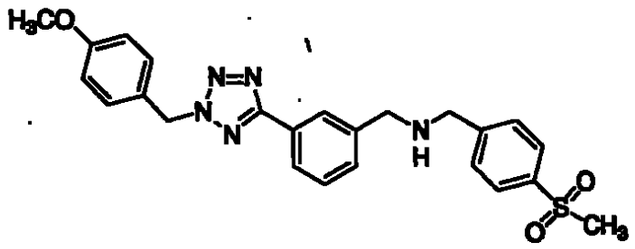
The alkyl halide (0.42 g, 1.06 mmol) prepared in Step (b) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL) followed by the addition of benzylamine (0.24 g, 2.2 mmol). The solution was refluxed for 16 hours, cooled to room temperature, and

concentrated in vacuo. The crude product was triturated with ethyl acetate, filtered, and the filtrate concentrated. The free base was isolated pure as a colorless liquid using silica gel chromatography (elution with dichloromethane/THF). The compound was taken up in diethyl ether and precipitated as the HCl salt upon treatment with gaseous HCl. The solid (0.25 g, 57%) was collected by filtration. Mp 159-161 °C.

If benzylamine in Step (c) of Example 38 is replaced with an appropriately substituted amine or alcohol, the following compounds will be obtained.

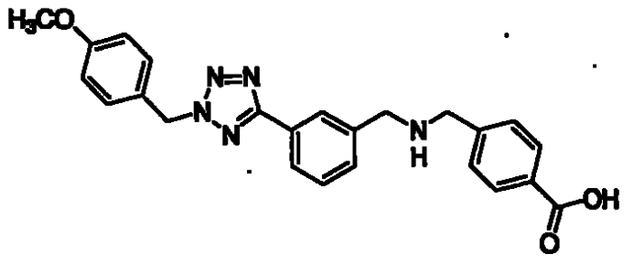
EXAMPLE 39

(4-Methanesulfonyl-benzyl)-{3-[2-(4-methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyl}-amine.



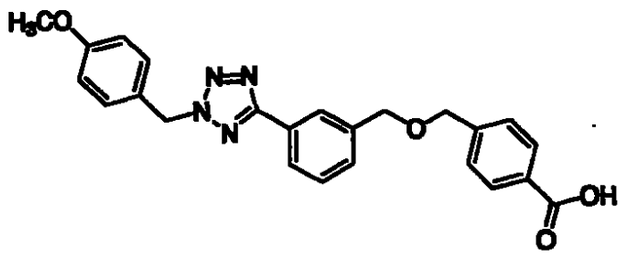
EXAMPLE 40

4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5yl]-benzylamino}-methyl)-benzoic acid.



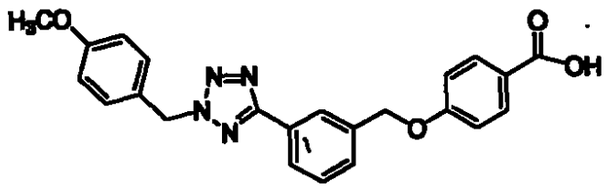
EXAMPLE 41

4-{3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyloxymethyl}-benzoic acid.



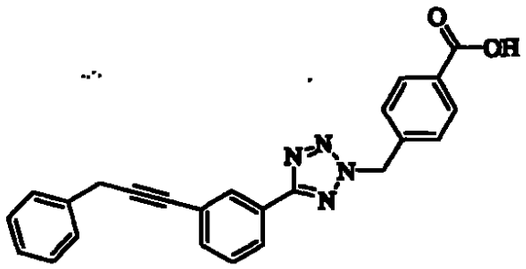
EXAMPLE 42

4-{3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzyloxy}-benzoic acid.



EXAMPLE 43

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid.



Step (a): 5-(3-Iodo-phenyl)-2H-tetrazole.

The 3-iodobenzonitrile (3.6 g, 16.6 mmol) was converted to the corresponding tetrazole (4.1 g, 91%) utilizing reaction conditions previously described in Step (a) of example 1. CI-MS: $C_7H_5IN_2$ [M+1] 273.0.

Step (b): 4-[5-(3-Iodo-phenyl)-tetrazol-2-ylmethyl]-benzoic acid tert-butyl ester.

The tetrazole (4 g, 14.7 mmol) prepared in Step (a) was alkylated using the reaction conditions previously described in Step (b) of Example 1 to give analytically pure 2-regioisomer (3 g, 44%) and the 1-regioisomer (0.54 g, 8%) respectively. ^{1}HNMR (CDCl3) 2-regioisomer δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.8 (s, 2H), 1.6 (s, 9H) ppm. ^{1}HNMR (CDCl3) 1-regioisomer δ 8.0 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 5.6 (s, 2H) 1.6 (s, 9H) ppm.

Step (c): 4-[5-(3-Iodo-phenyl)-tetrazol-2-ylmethyl]-benzoic acid.

The ester (2.5 g, 5.41 mmol) prepared in Step (b) was suspended in dichloromethane (20 mL) followed by the addition of trifluoroacetic acid (5 mL). The solution was stirred for 16 hours at 25 °C, then concentrated in vacuo. The resulting white solid was triturated with hexane/diethyl ether and the carboxylic acid (2.1 g, 100%) was collected by filtration. Mp 241-242 °C.

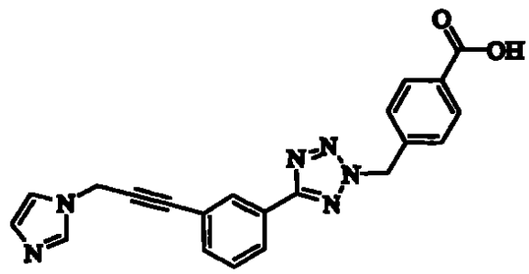
Step (d): 4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid.

The iodo derivative (1 g, 2.46 mmol) prepared in Step (c) was dissolved in dimethylformamide (10 mL) followed by the addition of diisopropylethylamine (1.3 g, 9.8 mmol), copper (I) iodide (0.17 g, 0.89 mmol), 3-phenyl-1-propyne (0.40 g, 3.4 mmol), and bis(triphenylphosphine) palladium (II) dichloride (0.34 g, 0.49 mmol). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 4 hours under an atmosphere of N_2. The dark reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with equal volumes of ethyl acetate and aqueous HCl. The organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO4) and concentrated in vacuo. The liquid obtained was purified using silica gel chromatography (elution with dichloromethane/tetrahydrofuran) to give a cream colored solid (0.37 g, 38%). Mp 195-198 °C. ^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 13.0 (bs, 1H), 8.0-7.9 (m, 4H), 7.7-7.2 (m, 9H), 6.1 (s, 2H), 3.9 (s, 2H) ppm.

If 3-phenyl-1-propyne in Step (d) of Example 43 is replaced with an appropriately 3-substituted propyne, the following compounds will be obtained.

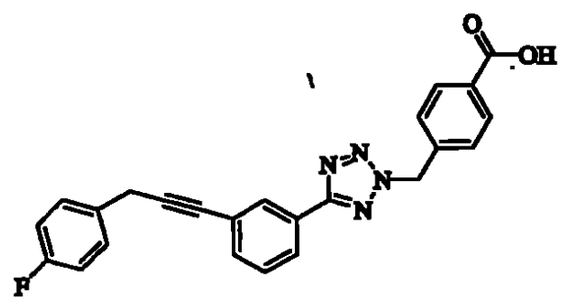
EXAMPLE 44

4-{5-[3-(3-Imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-phenyl]-terazol-2-ylmethyl}-benzoic acid.



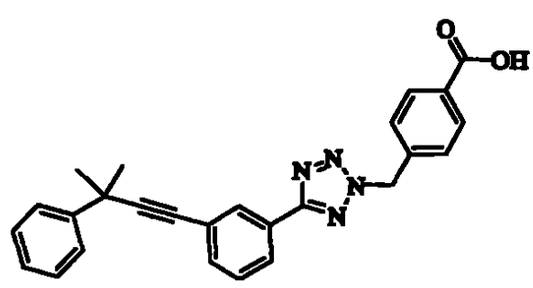
EXAMPLE 45

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid.



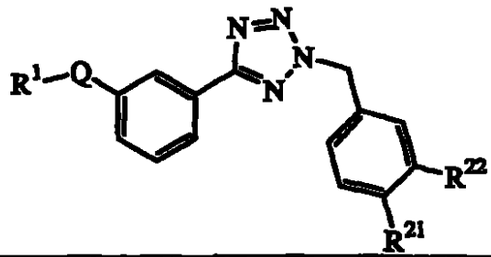
EXAMPLE 46

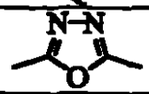
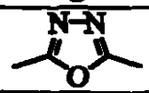
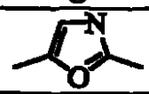
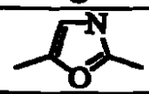
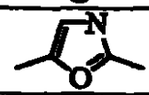
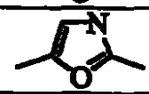
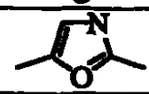
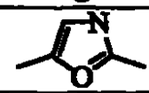
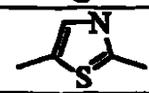
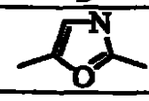
4-{5-[3-(3-Methyl-3-phenyl-but-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid.



The compounds of Example Table A beow were prepared according to the methods illustrated above in Schemes 6 to 10.

Example Table A.



Example No.	R^1	Q	R^{21}	R^{22}	Characterizing Data
A1	Benzyl ("Bn")		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 439 $[M^-]^+$
A2	Phenyl ("Ph")		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 425 $[M^-]^+$
A3	Ph		$COOC(CH_3)_3$	H	MS: m/z (APCI, AP+) 479 $[M^-]^+$
A4	Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 424 $[M^-]^+$
A5	Ph		F	F	MS: m/z (APCI, AP+) 416 $[M^-]^+$
A6	4-CH_3O-Ph		$COOC(CH_3)_3$	H	MS: m/z (APCI, AP+) 510 $[M^-]^+$
A7	4-CH_3O-Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M^-]^+$
A8	4-CH_3O-Ph		F	F	MS: m/z (APCI, AP+) 446 $[M^-]^+$
A9	4-CH_3O-Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 470 $[M^-]^+$
A10	4-Cl-Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 490 $[M^-]^+$

The compounds of Example Table A have the following chemical names (Example No.):

4-{5-[3-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (A1);

4-{5-[3-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (A2);

4-{5-[3-(5-Phenyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid tertiary butyl ester (A3);

4-{5-[3-(5-Phenyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (A4);

2-(3,4-Difluoro-benzyl)-5-[3-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-2H-tetrazole (A5);

4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid tertiary butyl ester (A6);

4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (A7);

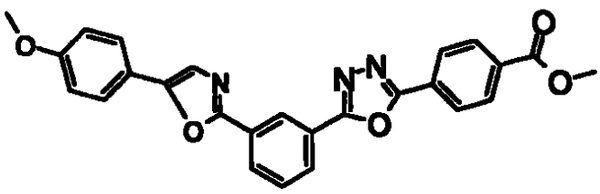
2-(3,4-Difluoro-benzyl)-5-{3-[5-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-2H-tetrazole (A8);

4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (A9); and

4-(5-{3-[5-(4-Chloro-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (A10).

EXAMPLE B1a

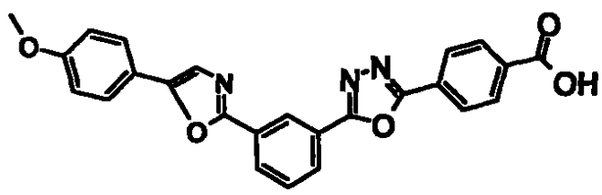
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoic acid methyl ester



Using the procedure from Example B2a below and 4-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazinocarbonyl)-benzoic acid methyl ester from Preparation 9 as starting material 0.21g (48%) desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M^{\cdot}]^{+}$.

EXAMPLE B1

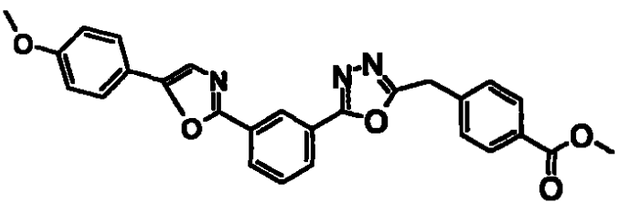
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoic acid



Using the procedure from Example B2 below and 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoic acid methyl ester from Example B1a as starting material 0.09g (45%) desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP+) 440 $[M]^+$. NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.81 (3H, s); 7.07-7.09 (2H, m); 7.68- 7.83 (5H, m); 8.15-8.17 (2H, m); 8.25- 8.33 (4H, m); 8.71-8.72 (1H, m).

EXAMPLE B2a

Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester



0.24 g (0.49 mmol) of 4-[2-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazino)-2-oxo- ethyl]-benzoic acid methyl ester from Preparation 8 was dissolved in about 10 mL of poly phosphoric acid. The mixture was stirred at

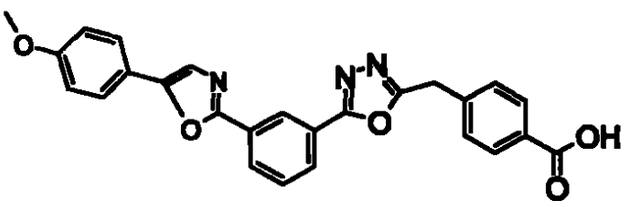
90-100 °C for 1 hour before allowing to cool to room temperature. Water was added and the product was extracted with 1:1:1 EtOAC/ THF/ Et_2O (2x). The extracts were combined and washed with saturated aqueous NaCl solution then dried $MgSO_4$. Slurried solid product in hot EtOAc and filtered. Dried in vacuum oven overnight at 70 °C to obtain 0.13 g (57%) desired product.

MS: m/z (APCI, AP+) 468 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.80 (3H, s); 3.3.83 (3H, s); 7.04-7.07 (2H, m); 7.54-7.56 (2H, m); 7.57-7.79 (4H,m);7.91-7.96 (2H, m); 8.05-8.08 (1H, m); 8.25-8.27 (1H, m); 8.52-8.53 (1H, M).

EXAMPLE B2

Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid



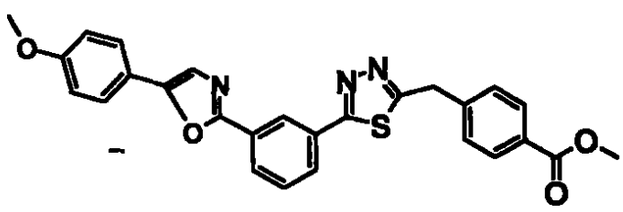
A solution of 0.25g (0.53mmol) 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester from Example B2a in a 5:2:1 mixture of THF/ methanol/ water was added 1.0mL (1.0 mmol) 1N NaOH. The mixture was stirred 14 hours at room temperature before concentrating on a rotary evaporator. Partitioned between ether and water. Separated layers and acidified aqueous layer with 6M HCl. Extracted aqueous layer with 1:1 Et_2O/ EtOAc (2x), combined organic layers and wash with saturated aqueous NaCl solution and dried ($MgSO_4$). Obtained a solid from MeOH. Filter and dry in a vacuum oven overnight at room temperature to provide 0.068 g (28%) desired product.

MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M]^+$

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.81 (3H, s); 4.49 (2H, S); 7.04-7.08 (2H, m); 7.72- 7.79 (3H, m); 7.88-7.99 (2H, m); 8.05- 8.08 (1H, m); 8.22 - 8.28 (1H m); 8.53- 8.54 (1H, m).

EXAMPLE B3a

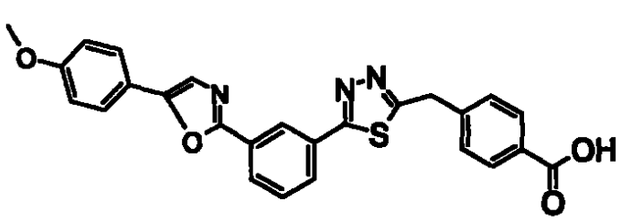
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester



To a suspension of 0.25 g (0.51 mmol) 4-[2-(N'-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazino)-2-oxo- ethyl]-benzoic acid methyl ester from Preparation 8 in 10 mL dry dioxane was added P_2S_5 in one portion. The resulting mixture was warmed to 50 °C for 1 hour before cooling to room temperature and adding about 20 mL water. Stirred 2 hours and then filtered off solid product. Triturated in hot MeOH and filtered. Dissolved in THF and filtered through a plug of flash silica gel with THF eluent. Concentration gave 0.18g (73%) desired product. Used directly in the procedure of Example B3 without characterization.

EXAMPLE B3

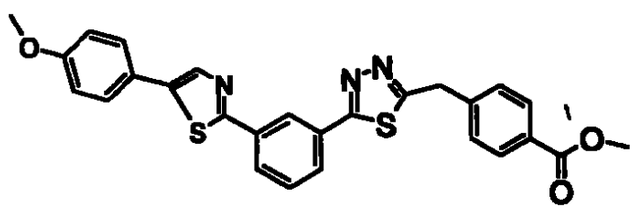
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid



Using the procedure from Example B2 and 0.18g (0.37 mmol) 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester from Example B3a as starting material 0.079g (46%) desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP+) 470 $[M]^+$. NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.79 (3H, s); 4.63 (2H, s); 7.05-7.08 (2H, m); 7.50- 7.52 (2H, m); 7.67-7.79 (4H,M); 7.81-8.02 (2H,m); 8.02-8.04 (2H, m); 8.17-8.19 (1H, m); 8.20- 8.21 (1H, m); 8.52-8.53 (1H, m).

EXAMPLE B4a

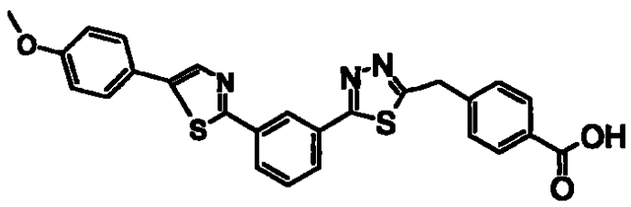
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester



Using the procedure from Example B3a and 0.33 (0.65 mmol) 4-[2-(N'-{3-[5-(4-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-benzoyl}-hydrazino)-2-oxo-ethyl]-benzoic acid methyl ester from Preparation 14 as starting material 0.18g (55%) desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP+) 500 $[M]^+$ NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3.79 (3H, S); 3.83 (3H, s); 4.64 (2H, s); 7.01-7.03 (2H, m); 7.37- 7.67 (5H, m); 7.91-8.22 (4H, m); 8.23 (1H, s); 8.43-8.44 (1H, m).

EXAMPLE B4

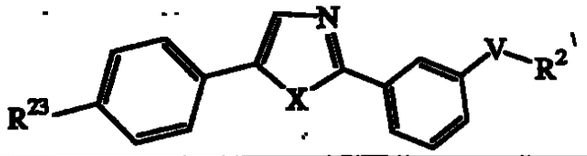
Synthesis of 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid

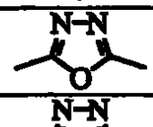
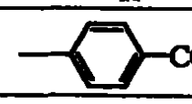
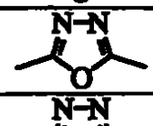
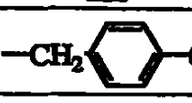
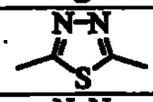
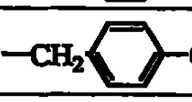
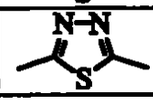
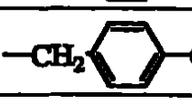


Using the procedure from Example B3 and 0.16g (0.32 mmol) 4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester from Example B4a 0.023g (16%) desired product was obtained. MS: m/z (APCI, AP-) 487 [M]. NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3.79 (3H, S); 4.62 (2H, s); 7.01-7.03 (2H, m); 7.45- 7.88 (5H, m); 7.90-8.22 (4H, m); 8.24 (1H, s); 8.43-8.44 (1H, m).

The compounds of Example Table B beow were prepared according to the methods illustrated above in Schemes 6 to 10 and the preparations and procedures.

Example Table B.



Example No.	R^{23}	X	V	R^2	Characterizing Data
B1	CH_3O	O			See above
B2	CH_3O	O			See above
B3	CH_3O	O			See above
B4	CH_3O	S			See above

The compounds of Example Table B have the following chemical names (Example No.):

4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoic acid (B1);

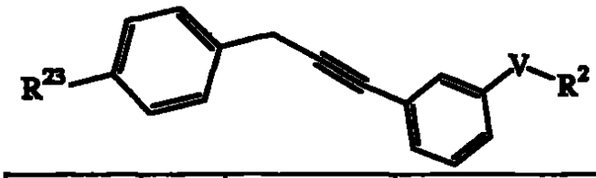
4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (B2);

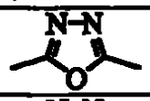
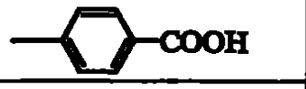
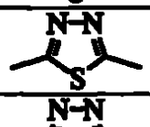
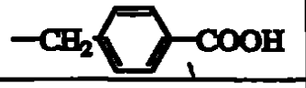
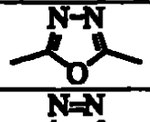
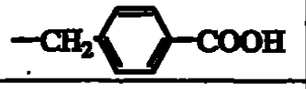
4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (B3); and

4-(5-{3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (B4).

The compounds of Example Table C below were prepared according to the methods illustrated above in Schemes 6 to 10 or Schemes 1 to 5.

Example Table C.



Example No.	R^{23}	V	R^2	Characterizing Data
C1	H			MS: m/z (APCI, AP+) 381 $[M^{\cdot}]^+$
C2	F			MS: m/z (APCI, AP+) 429 $[M^{\cdot}]^+$
C3	H			MS: m/z (APCI, AP+) 395 $[M^{\cdot}]^+$
C4	F			Mp 210-212°C

The compounds of Example Table C have the following chemical names (Example No.):

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid (C1);

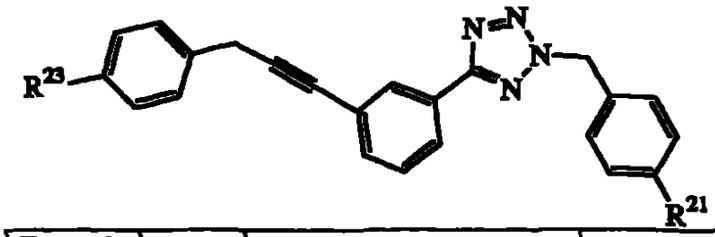
4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (C2);

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (C3); and

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (C4).

The compounds of Example Table D were prepared as described below.

Example Table D.



Example No.	R^{23}	R^{21}	Characterizing Data
D1	F	SO_3H	See below
D2	F	PO_3H_2	See below
D3	F	OCH_2COOH	See below
D4	H	$S(O)_2NH_2$	Mp 158-159°C
D5	F	$S(O)_2CH_3$	Mp 101-104°C
D6	H	CH_2NH_2	1H NMR (400 MHz, DMSO-D) d ppm 8.08(s, br, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 4H), 7.37 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (s, 2H)
D7	H	$CH_2N(H)C(O)(CH_2)_2CH_3$	1H NMR (400 MHz, DMSO-D) d ppm 8.25 (t, br, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.24 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.07 (t, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).
D8	H	$CH_2N(H)C(O)CH_3$	1H NMR (400 MHz, DMSO-D) d ppm 8.29 (t, br, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.24 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.82 (s, 3H).

EXAMPLE D1

Synthesis of 4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzenesulfonic acid

Step (a): 5-(3-bromophenyl)-2H-tetrazole

A mixture of 3-bromobenzonitrile (30.00g, 164.8mmol) in toluene (300mL) was treated with triethylamine hydrochloride (68.05g, 494.4mmol) and sodium azide (32.14g, 494.4mmol) and the reaction mixture heated to reflux over night. Cooled to room temperature, diluted with water (300mL), the layers were separated, and the aqueous portion acidified to pH 1 using concentrated HCl. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water, and dried to give 34.96g of product (94.3% yield).

NMR (DMSO-d_6); 9.19-8.18 (m, 1H), 8.04-8.02 (dd, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.57-7.53 (t, 1H)

MS (APCI) M+1 = 224.9

Mp 151.0-152.0°C

Step (b): 4-[5-(3-bromophenyl)tetrazol-2-ylmethyl]benzenesulfonic acid, sodium salt

A solution of 5-(3-bromophenyl)-2H-tetrazole (0.8g, 3.55mmol) in DMF (15mL) was treated with triethylamine (0.6mL, 4.25mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 minutes. To this was added sodium 4-bromomethylbenzenesulfonate (1.17g, 4.27mmol) and the reaction mixture stirred over night at room temperature. The reaction mixture was evaporated to dryness, treated with acetic acid, and evaporated to dryness again. The white solid was triturated with ethyl acetate/methanol 4:1, the solid was collected by filtration, washed with ethyl acetate/methanol 4:1, and dried under house vacuum to afford 1.10g of white solid (78.3% yield).

NMR (DMSO-d_6); 8.14 (m, 1H), 8.04-8.01 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.51-7.48 (t, 1H), 7.36-7.34 (d, 2H), 5.99 (s, 2H)

MS (APCI) M-1 = 395.0

mp. >250.0°C

Step (c): 4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl)prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)benzene-sulfonic acid

A suspension of 4-[5-(3-bromophenyl) tetrazol-2-ylmethyl]benzenesulfonic acid, sodium salt (0.50g, 1.27mmol) in DMF (3mL) was treated with diisopropylethylamine (0.88mL, 5.1mmol), palladium tetrakis(triphenylphosphine) ("$Pd(PPh_3)_4$", 0.29g, 0.25mmol), CuI (cat), and 1-fluoro-4-prop-2-ynyl-benzene (0.42g, 3.1mmol), and the mixture degassed with

nitrogen. The reaction mixture was heated in the microwave for 15 minutes at 100°C, cooled to room temperature, poured into 1N HCl, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated onto silica gel. The mesh was purified on a 3.5X15 cm silica gel column eluted with ethyl acetate ("EtOAc")-methanol ("MeOH") 4:1 with 1% acetic acid ("AcOH"). Evaporation and trituration with ether afforded 0.052g of orange solid (8.26% yield)
NMR (DMSO-d_6); 8.03-7.99 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 6H), 7.46-7.42 (dd, 1H), 7.36-7.33 (d, 2H), 7.19-7.15 (t, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.90 (s, 2H)
MS (APCI) small M+1 = 449.0

EXAMPLE D2

Synthesis of [4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-phosphonic acid

Step (a): {4-[5-(3-bromophenyl) tetrazol-2-ylmethyl]benzyl}phosphonic acid dimethyl ester

To a solution of 5-(3-bromophenyl)-2H-tetrazole (0.5g, 2.22mmol) in DMF (15mL) was added cesium carbonate (0.94g, 2.89) and the mixture stirred at room temperature for 15 minutes. To this was added (4-bromo-methylbenzyl)-phosphonic acid dimethyl ester (0.85g, 3.05mmol) and the reaction mixture stirred over night at room temperature. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and the evaporated to dryness.

The light yellow oil was dissolved in chloroform and evaporated onto silica gel. The silica gel mesh was purified on a 3.5X15 cm silica gel column eluted with ethyl acetate/methanol 9:1. Evaporation of the appropriate fractions followed by drying, afforded 0.85g of gummy oil (90.4% yield). The light yellow oil was purified again on a 5X15 cm silica gel column eluted with ethyl acetate. Drying afforded 0.64g of colorless oil.
NMR ($CDCl_3$); 8.28-8.27 (m, 1H), 8.07-8.05 (dd, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 6H), 5.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)
MS (APCI) no M+1 peak

Step (b): [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl) prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)benzyl]-phosphonic acid dimethyl ester

This reaction was carried out as described in Example D1, Step (c) using {4-[5-(3-bromophenyl) tetrazol-2-ylmethyl]benzyl}phosphonic acid dimethyl ester (0.61g, 1.33mmol) in place of 4-[5-(3-bromophenyl)tetrazol-2-ylmethyl]benzenesulfonic acid, sodium salt. This afforded 0.27g of yellow oil (42.6% yield).

NMR ($CDCl_3$); 8.21 (s, 1H), 8.07-8.04 (dd, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 8H), 7.05-7.00 (t, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)

MS (APCI) no M+1 or M-1 peak

Step (c): [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl) prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)benzyl]-phosphonic acid

A solution of [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl) prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)benzyl] phosphonic acid dimethyl ester (0.25g, 0.53mmol) in methylene chloride (15mL) was cooled to 0°C, then treated with trimethylsilyliodide (0.23mL, 1.33mmol). The reaction mixture was removed from the cooling bath and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated on the rotary evaporator without heat and the residue was treated with chloroform. The resulting solid was collected by filtration, washed with chloroform, triturated with hot ether, collected by filtration and dried. High performance liquid chromatography ("HPLC") indicates that this solid is 65% pure.

The solid was heated in hexanes/ethyl acetate 1:1, cooled to room temperature, collected by filtration and dried. The impure solid was washed with a small amount of methanol, collected, washed with methanol and dried. This afforded 0.0766g of yellow solid.

NMR (DMSO-d_6); 8.03-7.98 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19-7.15 (m,2H), 5.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.96-2.90 (d, 2H)

MS (APCI) M+1 = 463.1

EXAMPLE D3

Synthesis of [4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenoxy]-acetic acid

Step (a): {4-[5-(3-bromophenyl) tetrazol-2ylmethyl]phenoxy}acetic acid tert-butyl ester

This reaction was carried out as described in Example D2, Step (a) using 5-(3-bromophenyl)-2H-tetrazole (0.87g, 2.89mmol) and (4-bromomethylphenoxy) acetic acid tert-butyl ester (0.50g, 2.22mmol) in place of (4-bromo-methylbenzyl) phosphonic acid dimethyl ester. This afforded 0.85g of light oil (84.6% yield)

NMR ($CDCl_3$); 8.28 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

MS (APCI) M+1 = 445.0

Step 2: [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl)prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)phenoxy]acetic acid tert-butyl ester

This reaction was carried out as described in Example D1, Step (c) using 1-fluoro-4-prop-2-ynyl-benzene (0.23g, 1.7mmol) and {4-[5-(3-bromophenyl) tetrazol-2ylmethyl]phenoxy}acetic acid tert-butyl ester (0.30g, 0.67mmol) in place of 4-[5-(3-bromophenyl)tetrazol-2-ylmethyl]-benzenesulfonic acid, sodium salt. This afforded 0.23g of the product (68.5% yield).

NMR ($CDCl_3$); 8.21 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H) 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.05-6.90 (t, 2H), 6.89-6.87 (d, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

MS (APCI) M+1 (- t-Bu) = 443.1

Step 3: [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl)prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl)phenoxy]acetic acid

A solution of [4-(5-{3-[3-(4-fluorophenyl)prop-1-ynyl]phenyl}tetrazol-2-ylmethyl) phenoxy]-acetic acid tert-butyl ester (0.19g. 0.38mmol) in trifluoroacetic acid ("TFA") (6mL) was stirred at room temperature for 75 minutes, then evaporated to dryness. The residue was triturated with ether, evaporated, triturated again with ether/hexanes, evaporated, then triturated with hexanes/ethyl acetate 3:1. The solid was collected by filtration, washed with hexanes/ethyl acetate 3:1 and dried to give 0.1047g of orange solid (59.11% yield).

NMR (DMSO-d_6) 12.99 (bs, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37-7.36 (d, 2H), 7.19-7.17 (t, 2H), 6.92-6.90 (d, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.64 (bs, 2H), 3.90 (s, 2H)

MS (APCI) M-1 = 441.0

mp 158.2-159.6°C

Certain compounds of Example Table D have the following chemical names (Example No.):

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzenesulfonamide (D4);

5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-2-(4-methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazole (D5);

4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzylamine (D6);

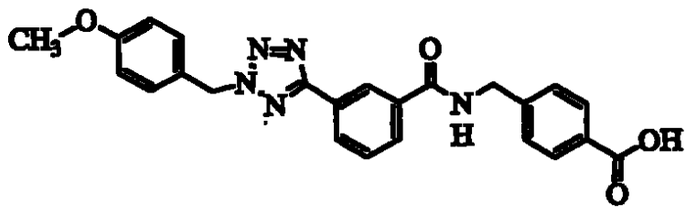
N-(4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzyl)-butyramide (D7); and

N-(4-{5-[3-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzyl)-acetamide (D8).

The compound of Example E1 was prepared by adapting the methods described above.

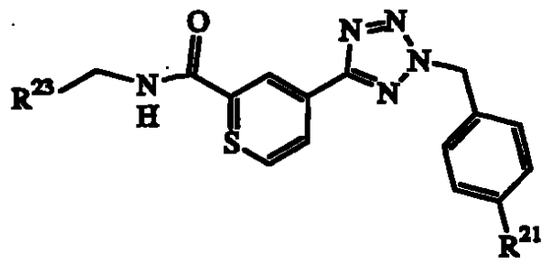
EXAMPLE E1

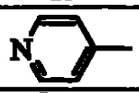
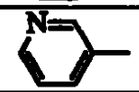
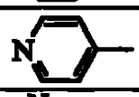
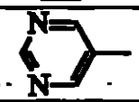
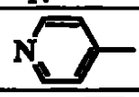
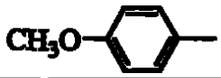
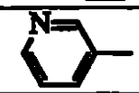
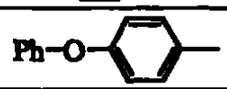
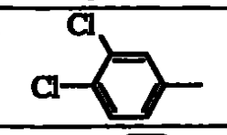
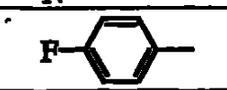
4-({3-[2-(4-Methoxy-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-benzoylamino}-methyl)-benzoic acid trifluoroacetic acid salt (mp 202-205°C)



Additional compounds of this invention were prepared by adapting the methods described above and are shown below in Example Table F.

Example Table F.



Example No.	R^{23}	S	R^{21}	Characterizing Data
F1[1]		CH	COOH	Mp 222°C (dec)
F2[1]		CH	COOH	Mp 253°C (dec)
F3		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 143-144°C
F4		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 178-179°C
F5		N	-C≡N	Mp 178-179°
F6		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 145-146°C
F7		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 174-175°C
F8		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 100-103°C
F9		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 147-150°C
F10		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 150-152°C
F11		N	$S(O)_2CH_3$	Mp 173-174°C
F12		N	COOH	Mp 193-194°C

(1) trifluoroacetic acid salt

The compounds of Example Table F have the following chemical names (Example No.):

4-(5-{3-[(Pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; compound with trifluoro-acetic acid (F1);

4-(5-{3-[(Pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; compound with trifluoro-acetic acid (F2);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide (F3);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyrimidin-5-ylmethyl)-amide (F4);

4-[2-(4-Cyano-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide (F5);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide (F6);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide (F7);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-phenoxy-benzylamide (F8);

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid indan-1-ylamide (F9);

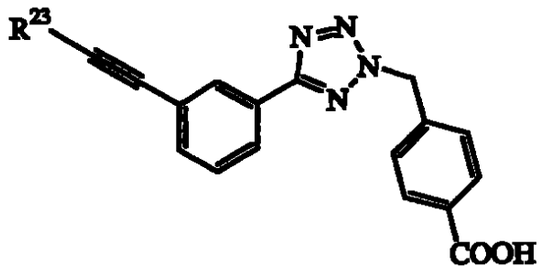
4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 3,4-dichloro-benzylamide (F10);

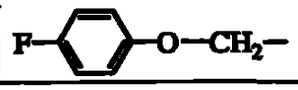
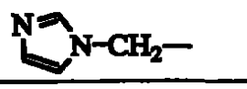
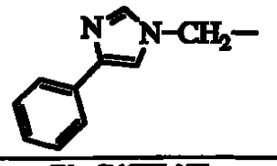
4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-pyrazol-1-yl-benzylamide (F11); and

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (F12).

Additional compounds of this invention were prepared by adapting the methods described above and are shown below in Example Table G.

Example Table G.



Example No.	R^{23}	Characterizing Data
G1	Ph	MP 226-228°C
G2	Ph-CH_2CH_2-	MP 198-199°C
G3	$(CH_3)_2CHCH_2$-	MP 192-193°C
G4		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) d ppm 4.8 (s, 2 H) 5.8 (s, 2 H) 6.9 (m, 4 H) 7.4 (m, 4 H) 8.0 (m, 3 H) 8.1 (s, 1 H)
G5		1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 5.4 (s, 2 H) 6.1 (s, 2 H) 7.5 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.6 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.7 (dt, J=1.5 Hz, 2 H) 7.9 (s, 1 H) 7.9 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.1 (m, 2 H) 9.2 (s, 1 H)
G6		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) d ppm 5.0 (s, 2 H) 5.8 (s, 2 H) 6.9 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 7.4 (m, 4 H) 7.9 (dd, J=7.9 Hz, 6 H) 8.0 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.1 (s, 1 H)
G7		1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) d ppm 5.1 (s, 2 H) 5.7 (s, 2 H) 7.2 (s, 1 H) 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (m, 4 H) 7.4 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 7.6 (s, 2 H) 7.9 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H)
G8	Ph-$C(CH_3)H$-	

The compounds of Example Table G have the following chemical names (Example No.):

4-[5-(3-Phenylethynyl-phenyl)-tetrazol-2-ylmethyl]-benzoic acid (G1);

4-{5-[3-(4-Phenyl-but-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (G2);

4-{5-[3-(4-Methyl-pent-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (G3);

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (G4);

4-{5-[3-(3-Imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (G5);

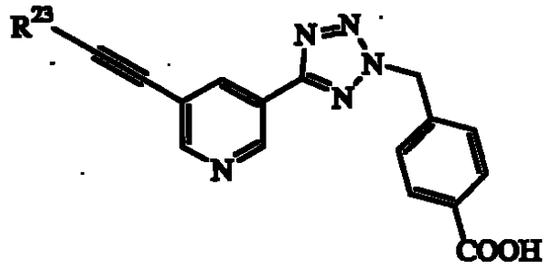
4-(5-{3-[3-(4-Oxo-4H-pyridin-1-yl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (G6);

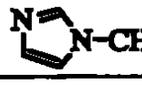
4-(5-{3-[3-(4-Phenyl-imidazol-1-yl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (G7); and

4-{5-[3-(3-Phenyl-but-1-ynyl)-phenyl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (G8).

Additional compounds of this invention were prepared by adapting the methods described above and are shown below in Example Table G.

Example Table H.



Example No.	R^{23}	Characterizing Data
H1	Ph-CH_2-	MP 211-213°C
H2	4-fluoro-benzyl	
H3		1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 5.5 (s, 2 H) 6.1 (s, 2 H) 7.5 (d, J=8.1 Hz, 3 H) 7.9 (d, J=7.6 Hz, 3 H) 8.5 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H) 9.2 (s, 2 H)
H4	4-methoxy-benzyl	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) d ppm 3.8 (s, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 5.8 (s, 2 H) 6.9 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.3 (s, 1 H) 7.3 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.4 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.1 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 8.4 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.7 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H)

The compounds of Example Table H have the following chemical names (Example No.):

4-{5-[5-(3-Phenyl-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (H1);

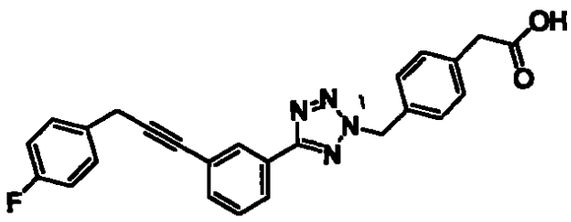
4-(5-{5-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (H2);

4-{5-[5-(3-Imidazol-1-yl-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid (H3); and

4-(5-{5-[3-(4-Methoxy-phenyl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid (H4).

EXAMPLE I1

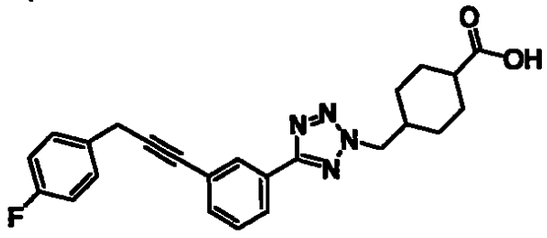
[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid



M.P. 158-159°C.

EXAMPLE I2

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid

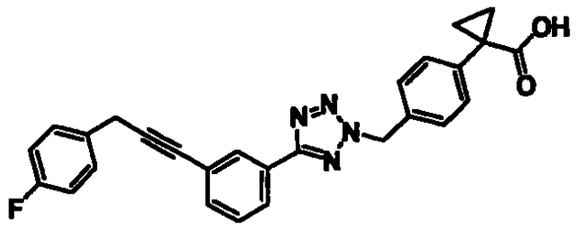


MP 172-173°C.

The following compounds of Examples K1 to K3 are compounds of Formula I that will be synthesized according to the procedures described above.

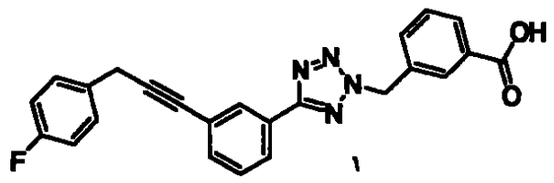
EXAMPLE K1

1-[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid



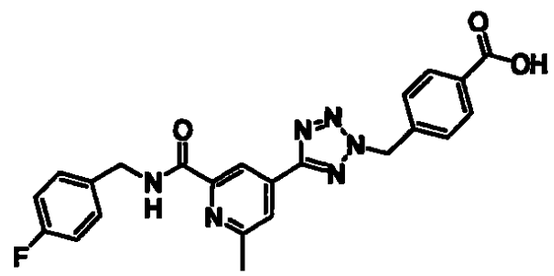
EXAMPLE K2

3-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid



EXAMPLE K3

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6-methyl-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid



The compounds of Formula I can be evaluated in standard assays for their ability to inhibit the catalytic activity of MMP enzymes. The assays used to evaluate the MMP biological activity of the invention compounds are well-known and routinely used by those skilled in the study of MMP inhibitors and their use to treat clinical conditions. For example, compounds of Formula I may be readily identified by assaying a test compound for inhibition of MMP-13 according to Biological Methods 1 or 2, and further assaying the test compound for allosteric

inhibition of MMP-13 according to Biological Methods 3 or 4, as described below.

The compounds of Formula I, as illustrated by the compounds of Examples 1 to 37, have been shown to be potent inhibitors of MMP-13 catalytic domain. Potencies, as measured by IC_{50}'s, with MMP-13 catalytic domain for the invention compounds typically range from about 0.039 μM to about 46 μM. For example, the IC_{50} of the compound of Example 4 was measured at 0.039 μM and the IC_{50} of the compound of Example 2 was measured at 0.058 μM.

MMP-13 catalytic domain inhibition data for the compounds of Examples 1 to 37 are shown below in Biological Data Table 1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table 1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37					

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table A are shown below in Biological Table A1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table A1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
A1	0.44	A2	>3	A3	1.4
A4	0.4	A5	1.8	A6	1.0
A7	0.018	A8	1.3	A9	0.0036
A10	N/a				

N/a means not available

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table B are shown below in Biological Table B1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table B1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
B1	49	B2	0.2	B3	0.014
B4	N/a	B5	N/a	B6	N/a

N/a means not available

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table C are shown below in Biological Table C1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table C1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
C1	3.4	C2	0.0011	C3	N/a
C4	0.0015				

N/a means not available

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table D are shown below in Biological Table D1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table D1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
D1	0.0045	D2	0.013	D3	0.007
D4	0.15	D5	0.15	D6	2.8
D7	1.3	D8	0.33		

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compound of Example E1 is shown below in Biological Table E1 in the column labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table E1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
E1	0.058				

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table F are shown below in Biological Table F1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table F1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
F1	0.099	F2	0.28	F3	0.022
F4	0.21	F5	0.024	F6	0.024
F7	0.11	F8	0.19	F9	16

F10	0.047	F11	11	F12	0.0017

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table G are shown below in Biological Table G1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table G1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
G1	0.69	G2	0.28	G3	N/a
G4	0.086	G5	0.0068	G6	0.0064
G7	0.029	G8	1.8		

N/a means not available

MMP-13 catalytic domain inhibition for the compounds of Example Table H are shown below in Biological Table H1 in the columns labelled "MMP-13CD IC_{50} (μM)."

Biological Data Table H1.

Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)	Example No.	MMP-13CD IC_{50} (μM)
H1	0.010[1]	H2	0.0083	H3	0.16
H4	0.0027				

1) average of two data

The IC_{50} with MMP-13CD of the compound of Example I1 was 0.0026 μM. The IC_{50} with MMP-13CD of the compound of Example I2 was 0.0012 μM.

Invention compounds can be further screened with full-length MMP-2, full-length MMP-7, full-length MMP-9, and MMP-14 catalytic domain to determine selectivity of the inhibitors with MMP-13 versus the other MMP enzymes also. Selectivities of the invention compounds for MMP-13 catalytic

domain versus another MMP enzyme (full-length or catalytic domain), as determined by dividing the IC_{50} for the inhibitor with a comparator MMP enzyme by the IC_{50} of the inhibitor with MMP-13 catalytic domain, are expected to range from 5 to 50,000 fold.

Certain compounds of Formula I have been assayed with MMP-1 full-length, MMP-3 catalytic domain, MMP-7 full-length, MMP-8 full-length, MMP-9 full-length, MMP-12 catalytic domain, MMP-14 catalytic domain, and MMP-17 catalytic domain. The IC_{50}'s for the compounds of Example Nos. ("Ex. No.") C2, C4, F12, and H4 are as shown below in Biological Table 1 in the columns labelled "MMP-3CD IC_{50} (μM)," "MMP-12CD IC_{50} (μM)," "MMP-14CD IC_{50} (μM)," and/or "MMP-17CD IC_{50} (μM)."

Biological Table 1.

Ex. No.	MMP-1FL IC_{50} (μM	MMP-3CD IC_{50} (μM)	MMP-7 IC_{50} (μM)	MMP-8FL IC_{50} (μM)	MMP-9FL IC_{50} (μM)	MMP-12CD IC_{50} (μM)	MMP-14CD IC_{50} (μM)	MMP-17CD IC_{50} (μM)
C2	>30	100	7.9	>100	>30	N/a[1]	27	>100
C4	N/a	4.7	N/a	>100	>100	18	>30	30
F12	>100	100	>100	>100	>100	N/a	>100	N/a
H4	>100	4.3	>30	>100	>30	N/a	>30	>100

To determine the inhibitory profiles, the 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 MMP biological activity of the invention compounds are well-known and routinely used by those skilled in the study of MMP inhibitors and their use to treat clinical conditions.

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. One such assay is described below in Biological Method 1.

Some of the particular methods described below use the catalytic domain of the MMP-13 enzyme, namely matrix metalloproteinase-13 catalytic domain ("MMP-13CD"), rather than the corresponding full-length enzyme, MMP-13. It has been shown previously by Ye Qi-Zhuang, Hupe D., and Johnson L. (*Current Medicinal Chemistry*, 1996;3:407-418) that inhibitor activity against a catalytic domain of an MMP is predictive of the inhibitor activity against the respective full-length MMP enzyme.

BIOLOGICAL METHOD 1

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 μL assay mixture will contain 50 mM of N-2-hydroxyethylpiperazine-N□2-ethanesulfonic acid buffer ("HEPES," pH 7.0), 10 mM $CaCl_2$, 100 μM thiopeptolide substrate, and 1 mM 5,5□dithio-bis-(2-nitro-benzoic acid) (DTNB). The thiopeptolide substrate concentration may be varied, for example from 10 to 800 μM to obtain K_m and K_{cat} values. The change in 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 $E_{412} = 13600\ M^{-1}\ cm^{-1}$ for the DTNB-derived product 3-carboxy-4-nitrothiophenoxide. Assays are carried out with and without matrix metalloproteinase inhibitor compounds, and the amount of hydrolysis is compared for a determination of inhibitory activity of the test compounds.

Test compounds were evaluated at various concentrations in order to determine their respective IC_{50} values, the micromolar concentration of compound required to cause a 50% inhibition of catalytic activity of the respective enzyme.

It should be appreciated that the assay buffer used with MMP-3CD was 50 mM N-morpholinoethane sulfonate ("MES") at pH 6.0 rather than the HEPES buffer at pH 7.0 described above.

The test described above for the inhibition of MMP-13 may also be adapted and used to determine the ability of the compounds of Formula I to inhibit the matrix metalloproteases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 and MMP-14.

BIOLOGICAL METHOD 2

Some representative compounds of Formula I have been evaluated for their ability to inhibit MMP-13. Inhibitor activity versus other MMPs with the compounds may be determined using, for example, MMP-1FL, which refers to full length interstitial collagenase; MMP-2FL, which refers to full length Gelatinase A; MMP-3CD, which refers to the catalytic domain of stromelysin; MMP-7FL, which refers to full length matrilysin; MMP-9FL, which refers to full length Gelatinase B; MMP-13CD, which refers to the catalytic domain of collagenase 3; and MMP-14CD, which refers to the catalytic domain of MMP-14. Test compounds can be evaluated at various concentrations in order to determine their respective IC_{50} values, the micromolar concentration of compound required to cause a 50% inhibition of the hydrolytic activity of the respective enzyme.

The results of the above assays with other MMPs will establish that the compounds of Formula I 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 compounds are especially useful to treat diseases mediated by the MMP enzymes.

Allosteric inhibitors of MMP-13 which are compounds of Formula I may be readily identified by assaying a test compound for inhibition of MMP-13 according to the methods described below in Biological Methods 3 and 4.

BIOLOGICAL METHOD 3

Fluorigenic peptide-1 substrate based assay for identifying compounds of Formula I as allosteric inhibitors of MMP-13:

Final assay conditions:

50 mM HEPES buffer (pH 7.0)

10 mM $CaCl_2$

10 μM fluorigenic peptide-1 ("FP1") substrate

0 or 15 mM acetohydroxamic acid (AcNHOH) = 1 K_d

2% DMSO (with or without inhibitor test compound)

0.5 nM MMP-13CD enzyme

Stock solutions:

1) 10X assay buffer: 500 mM HEPES buffer (pH 7.0) plus 100 mM $CaCl_2$
2) 10 mM FP1 substrate: (Mca)-Pro-Leu-Gly-Leu-(Dnp)-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem, M-1895; "A novel coumarin-labeled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases," Knight C.G., Willenbrock F., and Murphy, G., FEBS Lett., 1992;296:263-266). Is prepared 10 mM stock by dissolving 5 mg FP1 in 0.457 mL DMSO.
3) 3 M AcNHOH: Is prepared by adding 4 mL H_2O and 1 mL 10X assay buffer to 2.25 g AcNHOH (Aldrich 15,903-4). Adjusting pH to 7.0 with NaOH. Diluting volume to 10 mL with H_2O. Final solution will contain 3 M AcNHOH, 50 mM HEPES buffer (pH 7.0), and 10 mM $CaCl_2$.
4) AcNHOH dilution buffer: 50 mM HEPES buffer (pH 7.0) plus 10 mM $CaCl_2$
5) MMP-13CD enzyme: Stock concentration = 250 nM.
6) Enzyme dilution buffer: 50 mM HEPES buffer (pH 7.0), 10 mM $CaCl_2$, and 0.005% BRIJ 35 detergent (Calbiochem 203728; Protein Grade, 10%)

Procedure (for one 96-well microplate):

A. Prepared assay mixture:

1100 μL 10X assay buffer

11 μL 10 mM FP1

55 μL 3 M AcNHOH or 55 μL AcNHOH dilution buffer

8500 μL H_2O

B. Diluted MMP-13CD to 5 nM working stock:

22 μL MMP-13CD (250 nM)

1078 μL enzyme dilution buffer

C. Ran kinetic assay:

1. Dispense 2 μL inhibitor test sample (in 100% DMSO) into well.
2. Add 88 μL assay mixture and mix well, avoiding bubbles.
3. Initiate reactions with 10 μL of 5 nM MMP-13CD; mix well, avoid bubbles.
4. Immediately measure the kinetics of the reactions at room temperature.

Fluorimeter: F_{max} Fluorescence Microplate Reader & SOFTMAX PRO Version 1.1 software (Molecular Devices Corporation; Sunnyvale, CA 94089).

Protocol menu:

excitation: 320 nm	emission: 405 nm
run time: 15 min	interval: 29 sec
RFU min: -10	RFU max: 200
V_{max} points: 32/32	

D. Compared % of control activity and/or IC_{50} with inhibitor test compound ±AcNHOH.

Hydrolysis of the fluorigenic peptide-1 substrate, [(Mca)Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2; Bachem, catalog number M-1895], wherein "Mca" is (7-methoxy-coumarin-4-yl)acetyl and "Dpa" is (3-[2,4-dinitrophenyl]-L-2,3-diaminopropionyl), is used to screen for MMP-13 catalytic domain (CD) inhibitors. (Dpa may also be abbreviated as "Dnp".) Reactions (100 μL) contain 0.05 M Hepes buffer (pH 7), 0.01 M calcium chloride, 0.005% polyoxyethylene (23) lauryl ether ("Brij 35"), 0 or 15 mM acetohydroxamic acid, 10 μM FP1, and 0.1 mM to 0.5 nM inhibitor in DMSO (2% final).

After recombinant human MMP-13CD (0.5 nM final) is added to initiate the reaction, the initial velocity of FP1 hydrolysis is determined by monitoring the increase in fluorescence at 405 nm (upon excitation at 320 nm) continuously for up to 30 minutes on a microplate reader at room temperature. Alternatively, an endpoint read can also be used to determine reaction velocity provided the initial fluorescence of the solution, as recorded before addition of enzyme, is subtracted from the final fluorescence of the reaction mixture. The inhibitor is assayed at different concentration values, such as, for example, 100 μM, 10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, and 1 nM. Then the inhibitor concentration is plotted on the X-axis against the percentage of control activity observed for inhibited

experiments versus uninhibited experiments (i.e., (velocity with inhibitor) divided by (velocity without inhibitor) x 100) on the Y-axis to determine IC_{50} values. This determination is done for experiments done in the presence, and experiments done in the absence, of acetohydroxamic acid. Data are fit to the equation: percent control activity = $100/[1+(([I]/IC_{50})^{slope})]$, where [I] is the inhibitor concentration, IC_{50} is the concentration of inhibitor where the reaction rate is 50% inhibited relative to the control, and slope is the slope of the IC_{50} curve at the curve's inflection point, using nonlinear least-squares curve-fitting equation regression.

Results may be expressed as an IC_{50} Ratio (+/-) ratio, which means a ratio of the IC_{50} of the inhibitor with MMP-13 and an inhibitor to the catalytic zinc of MMP-13, divided by the IC_{50} of the inhibitor with MMP-13 without the inhibitor to the catalytic zinc of MMP-13. Compounds of Formula I which are allosteric inhibitors of MMP-13 are expected to have an IC_{50} Ratio (+/-) ratio of less than 1, and are expected to be synergistic with the inhibitor to the catalytic zinc of MMP-13 such as, for example, AcNHOH. Compounds of Formula I which are not allosteric inhibitors of MMP-13 will be inactive in the assay or will have an IC_{50} Ratio (+/-) of greater than 1, unless otherwise indicated. Results can be confirmed by kinetics experiments which are well known in the biochemical art.

BIOLOGICAL METHOD 4

Fluorigenic peptide-1 based assay for identifying allosteric inhibitors of matrix metalloproteinase-13 catalytic domain ("MMP-13CD"):

In a manner similar to Biological Method 3, an assay is run wherein 1,10-phenanthouroline is substituted for acetohydroxamic acid to identify compounds of Formula I.

Animal models may be used to establish that the instant compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, would be useful for preventing, treating, and inhibiting cartilage damage, and thus for treating

osteoarthritis, for example. Examples of such animal models are described below in Biological Methods 5 and 6.

BIOLOGICAL METHOD 5

Monosodium Iodoacetate-induced Osteoarthritis in Rat Model of Cartilage Damage ("MIA Rat"):

One end result of the induction of osteoarthritis in this model, as determined by histologic analysis, is the development of an osteoarthritic condition within the affected joint, as characterized by the loss of Toluidine blue staining and formation of osteophytes. Associated with the histologic changes is a concentration-dependent degradation of joint cartilage, as evidenced by affects on hind-paw weight distribution of the limb containing the affected joint, the presence of increased amounts of proteoglycan or hydroxyproline in the joint upon biochemical analysis, or histopathological analysis of the osteoarthritic lesions.

Generally, In the MIA Rat model on Day 0, the hind-paw weight differential between the right arthritic joint and the left healthy joint of male Wistar rats (150 g) are determined with an incapacitance tester, model 2KG (Linton Instrumentation, Norfolk, United Kingdom). The incapacitance tester has a chamber on top with an outwardly sloping front wall that supports a rat's front limbs, and two weight sensing pads, one for each hind paw, that facilitates this determination. Then the rats are anesthetized with isofluorine, and the right, hind leg knee joint is injected with 1.0 mg of mono-iodoacetate ("MIA") thorough the infrapatellar ligament. Injection of MIA into the joint results in the inhibition of glycolysis and eventual death of surrounding chondrocytes. The rats are further administered either an invention compound or vehicle (in the instant case, water) daily for 14 days or 28 days. The invention compound is typically administered at a dose of 30 mg per kilogram of rat per day (30 mg/kg/day), but the invention compound may be administered at other doses such as, for example, 10 mg/kg/day, 60 mg/kg/day, 90-mg/kg/day, or 100 mg/kg/day according to the requirements of the compound being studied. It is well within the level of ordinary skill in the pharmaceutical arts to determine a proper dosage of an invention compound in this model. Administration of the invention compound in this model

is optionally by oral administration or intravenous administration via an osmotic pump. After 7 and 14 days for a two-week study, or 7, 14, and 28 days for a four-week study, the hind-paw weight distribution is again determined. Typically, the animals administered vehicle alone place greater weight on their unaffected left hind paw than on their right hind paw, while animals administered an invention compound show a more normal (i.e., more like a healthy animal) weight distribution between their hind paws. This change in weight distribution was proportional to the degree of joint cartilage damage. Percent inhibition of a change in hind paw joint function is calculated as the percent change in hind-paw weight distribution for treated animals versus control animals. For example, for a two week study,

Percent inhibition of a change in hind paw weight distribution

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

wherein: ΔW_C is the hind-paw weight differential between the healthy left limb and the arthritic limb of the control animal administered vehicle alone, as measured on Day 14; and

ΔW_G is the hind-paw weight differential between the healthy left limb and the arthritic limb of the animal administered an invention compound, as measured on Day 14.

In order to measure biochemical or histopathological end points in the MIA Rat model, some of the animals in the above study may be sacrificed, and the amounts of free proteoglycan in both the osteoarthritic right knee joint and the contralateral left knee joint may be determined by biochemical analysis. The amount of free proteoglycan in the contralateral left knee joint provides a baseline value for the amount of free proteoglycan in a healthy joint. The amount of proteoglycan in the osteoarthritic right knee joint in animals administered an invention compound, and the amount of proteoglycan in the osteoarthritic right knee joint in animals administered vehicle alone, are independently compared to the amount of proteoglycan in the contralateral left knee joint. The amounts of proteoglycan lost in the osteoarthritic right knee joints are expressed as percent

loss of proteoglycan compared to the contralateral left knee joint control. The percent inhibition of proteoglycan loss, may be calculated as {[(proteoglycan loss from joint (%) with vehicle) - (proteoglycan loss from joint with an invention compound)] ÷ (proteoglycan loss from joint (%) with vehicle)} × 100.

The MIA Rat data that are expected from the analysis of proteoglycan loss would establish that an invention compound is effective for inhibiting cartilage damage and inflammation and/or alleviating pain in mammalian patients, including human.

The results of these studies with oral dosing may be presented in tabular format in the columns labelled "IJFL (%+/- SEM)", wherein IJFL means Inhibition of Joint Function Limitation, "SDCES", wherein SDCES means Significant Decrease In Cartilage Erosion Severity, and "SIJWHLE", wherein SIJWHLE means Significant Increase in Joints Without Hind Limb Erosion.

The proportion of subjects without hind limb erosions may be analyzed via an *Exact Sequential Cochouran-Armitage Trend* test (*SAS*® Institute, 1999). The Cochouran-Armitage Trend test is employed when one wishes to determine whether the proportion of positive or "Yes" responders increases or decreases with increasing levels of treatment. For the particular study, it is expected that the number of animals without joint erosions increased with increasing dose.

The ridit analysis may be used to determine differences in overall erosion severity. This parameter takes into account both the erosion grade (0 = no erosion, I = erosion extending into the superficial or middle layers, or II = deep layer erosion), and area (small, medium and large, quantified by dividing the area of the largest erosion in each score into thirds) simultaneously. The analysis recognizes that each unit of severity is different, but does not assume a mathematical relationship between units.

Another animal model for measuring effects of an invention compound on cartilage damage and inflammation and/or pain is described below in Biological Method 6.

BIOLOGICAL METHOD 6

Induction of Experimental Osteoarthritis in Rabbit ("EOA in Rabbit"):

Normal rabbits are anaesthetized and anteromedial incisions of the right knees performed. The anterior cruciate ligaments are visualized and sectioned. The wounds are closed and the animals are housed in individual cages, exercised, and fed ad libitum. Rabbits are given either vehicle (water) or an invention compound dosed three times per day with 30-mg/kg/dose or 10-mg/kg/dose. The invention compound may be administered at other doses such as, for example, 3 times 20 mg/kg/day or 3 times 60 mg/kg/day according to the requirements of the invention compound being studied. The rabbits are euthanized 8 weeks after surgery and the proximal end of the tibia and the distal end of the femur are removed from each animal.

Macroscopic Grading

The cartilage changes on the femoral condyles and tibial plateaus are graded separately under a dissecting microscope (Stereozoom, Bausch & Lomb, Rochester, NY). The depth of erosion is graded on a scale of 0 to 4 as follows: grade 0 = normal surface; Grade 1 = minimal fibrillation or a slight yellowish discoloration of the surface; Grade 2 = erosion extending into superficial or middle layers only; Grade 3 = erosion extending into deep layers; Grade 4 = erosion extending to subchondral bone. The surface area changes are measured and expressed in mm^2. Representative specimens may also be used for histologic grading (see below).

Histologic Grading

Histologic evaluation is performed on sagittal sections of cartilage from the lesional areas of the femoral condyle and tibial plateau. Serial sections (5 um) are prepared and stained with safranin-O. The severity of OA lesions is graded on a scale of 0 - 14 by two independent observers using the histologic-histochemical scale of Mankin *et al.* This scale evaluates the severity of OA lesions based on the loss of safranin-O staining (scale 0 - 4), cellular changes (scale 0 - 3), invasion of tidemark by blood vessels (scale 0 - 1) and structural changes (scale 0 - 6). On this latter scale, 0 indicates normal cartilage structure and 6 indicates erosion of the cartilage down to the subchondral bone. The scoring system is based on the most severe histologic changes in the multiple sections.

Representative specimens of synovial membrane from the medial and lateral knee compartments are dissected from underlying tissues. The specimens are fixed, embedded, and sectioned (5 um) as above, and stained with hematoxylin-eosin. For each compartment, two synovial membrane specimens are examined for scoring purposes and the highest score from each compartment is retained. The average score is calculated and considered as a unit for the whole knee. The severity of synovitis is graded on a scale of 0 to 10 by two independent observers, adding the scores of 3 histologic criteria: synovial lining cell hyperplasia (scale 0 - 2); villous hyperplasia (scale 0 - 3); and degree of cellular infiltration by mononuclear and polymorphonuclear cells (scale 0 - 5): 0 indicates normal structure.

Statistical Analysis

Mean values and SEM is calculated and statistical analysis was done using the Mann-Whitney U-test.

The results of these studies would be expected to show that an invention compound would reduce the size of the lesion on the tibial plateaus, and perhaps the damage in the tibia or on the femoral condyles. In conclusion, these results would show that an invention compound would have significant inhibition effects on the damage to cartilage.

The foregoing studies would establish that an invention compound is effective for the inhibition of cartilage damage and inflammation and/or alleviating pain, and thus useful for the treatment of osteoarthritis or rheumatoid arthritis in human, and other mammalian disorders. Such a treatment offers a distinct advantage over existing treatments that only modify pain or inflammation or and other secondary symptoms. The effectiveness of an invention compound in this model would indicate that the invention compound will have clinically useful effects in preventing and/or treating cartilage damage, pain and/or inflammation.

Administration according to the invention method of an invention compound to a mammal to treat the diseases listed above is preferably, although not necessarily, accomplished by administering the compound, or a salt thereof, in a pharmaceutical dosage form.

The compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be prepared and administered according to the invention method in a wide variety of oral and parenteral pharmaceutical dosage forms. Thus, the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component an invention compound. The invention compounds generally are present in a concentration of about 5% to about 95% by weight of the formulation.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (i.e., the active component) pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations are preferred. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which 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 which is in a mixture with the finely divided active component. Powders suitable for intravenous administration or administration by injection may be lyophilized.

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 about 5% to about 70%, total, of the active component. 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 component 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 homogenous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

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.

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.

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.

Also included are solid form preparations which 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.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing an appropriate quantity 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.

The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.01 to 1000 mg, preferably 1 to 500 mg according to the particular application and the potency of the active components. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

In therapeutic use as agents to treat the above-listed diseases, the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are administered at a dose that is effective for treating at least one symptom of the disease or disorder being treated. The initial dosage of about 1 mg/kg to about 100 mg/kg daily of the active component will be effective. A daily dose range of about 25 mg/kg to about 75 mg/kg of the active component is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the particular invention compound being employed in the invention combination. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art as described above. 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 or disorder being treated.

A preferred composition for dogs comprises an ingestible liquid peroral dosage form selected from the group consisting of a solution, suspension, emulsion, inverse emulsion, elixir, extract, tincture and concentrate, optionally to be added to the drinking water of the dog being treated. Any of these liquid dosage forms, when formulated in accordance with methods well known in the art, can either be administered directly to the dog being treated, or may be added to the drinking water of the dog being treated. The concentrate liquid form, on the other hand, is formulated to be added first to a given amount of water, from which an aliquot amount may be withdrawn for administration directly to the dog or addition to the drinking water of the dog.

A preferred composition provides delayed-, sustained- and/or controlled-release of an invention compound. Such preferred compositions include all such dosage forms which produce ≥ 40% inhibition of cartilage degradation, and result in a plasma concentration of the active component of at least 3 fold the active component's ED_{40} for at least 2 hours; preferably for at least 4 hours; preferably

for at least 8 hours; more preferably for at least 12 hours; more preferably still for at least 16 hours; even more preferably still for at least 20 hours; and most preferably for at least 24 hours. Preferably, there is included within the above-described dosage forms those which produce ≥ 40% inhibition of cartilage degradation, and result in a plasma concentration of the active component of at least 5 fold the active component's ED_{40} for at least 2 hours, preferably for at least 2 hours, preferably for at least 8 hours, more preferably for at least 12 hours, still more preferably for at least 20 hours and most preferably for at least 24 hours. More preferably, there is included the above-described dosage forms which produce ≥ 50% inhibition of cartilage degradation, and result in a plasma concentration of the active component of at least 5 fold the active component's ED_{40} for at least 2 hours, preferably for at least 4 hours, preferably for at least 8 hours, more preferably for at least 12 hours, still more preferably for at least 20 hours and most preferably for at least 24 hours.

The following Formulation Examples 1 to 8 illustrate the invention pharmaceutical compositions. When the formulations comprise the invention compound and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient, they contain a cartilage damage treating effective amount or a therapeutically effective amount such as, for example, an anti-osteoarthritic effective amount of the invention compound. The examples are representative only, and are not to be construed as limiting the invention in any respect.

FORMULATION EXAMPLE 1

Tablet Formulation:

Ingredient	Amount (mg)
An invention compound	25
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	100

The invention compound, 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 thorough a No. 8 hand screen and dried at 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 inhibiting cartilage damage or treating osteoarthritis.

FORMULATION EXAMPLE 2

Coated Tablets:

The tablets of Formulation Example 1 are coated in a customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth, and colorant.

FORMULATION EXAMPLE 3

Injection vials:

The pH of a solution of 500 g of an invention compound and 5 g of disodium hydrogen phosphate is adjusted to pH 6.5 in 3 L of double-distilled water using 2 M hydrochloric acid. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into injection vials, lyophilized under sterile conditions, and aseptically sealed. Each injection vial contains 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 4

Suppositories:

A mixture of 25 g of an invention compound, 100 g of soya lecithin, and 1400 g of cocoa butter is fused, poured into molds, and allowed to cool. Each suppository contains 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 5

Solution:

A solution is prepared from 1 g of an invention compound, 9.38 g of $NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$, 28.48 g of $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, and 0.1 g benzalkonium chloride in 940 mL of double-distilled water. The pH of the solution is adjusted to pH 6.8 using 2 M hydrochloric acid. The solution is diluted to 1.0 L with double-

distilled water, and sterilized by irradiation. A 25 mL volume of the solution contains 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 6

Ointment:

500 mg of an invention compound is mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions. A 5 g portion of the ointment contains 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 7

Capsules:

2 kg of an invention compound are filled into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 8

Ampoules:

A solution of 2.5 kg of an invention compound is dissolved in 60 L of double-distilled water. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into ampoules. The ampoules are lyophilized under sterile conditions and aseptically sealed. Each ampoule contains 25 mg of the invention compound.

The following Formulation Examples 9 to 16 illustrate the invention pharmaceutical compositions containing an invention combination in a single formulation with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. The examples are representative only, and are not to be construed as limiting the invention in any respect.

FORMULATION EXAMPLE 9

Tablet Formulation:

Ingredient	Amount (mg)
An invention compound	25
A COX-2 inhibitor	20
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	120

The invention compound or COX-2 inhibitor, 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 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 one of the above-listed diseases.

FORMULATION EXAMPLE 10

Coated Tablets:

The tablets of Formulation Example 9 are coated in a customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth, and colorant.

FORMULATION EXAMPLE 11

Injection vials:

The pH of a solution of 250 g of a COX-2 inhibitor, 500 g of an invention compound, and 5 g of disodium hydrogen phosphate is adjusted to pH 6.5 in 3 L of double-distilled water using 2 M hydrochloric acid. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into injection vials, lyophilized under sterile conditions, and aseptically sealed. Each injection vial contains 12.5 mg of COX-2 inhibitor and 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 12

Suppositories:

A mixture of 50 g of a COX-2 inhibitor, 25 g of an invention compound, 100 g of soya lecithin, and 1400 g of cocoa butter is fused, poured into molds, and allowed to cool. Each suppository contains 50 mg of the COX-2 inhibitor and 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 13

Solution:

A solution is prepared from 0.5 g of a COX-2 inhibitor, 1 g of an invention compound, 9.38 g of $NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$, 28.48 g of $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$, and 0.1 g benzalkonium chloride in 940 mL of double-distilled water. The pH of the solution is adjusted to pH 6.8 using 2 M hydrochloric acid. The solution is diluted to 1.0 L with double-distilled water, and sterilized by irradiation. A 25 mL volume of the solution contains 12.5 mg of the COX-2 inhibitor and 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 14

Ointment:

100 mg of a COX-2 inhibitor, 500 mg of an invention compound is mixed with 99.4 g of petroleum jelly under aseptic conditions. A 5 g portion of the ointment contains 5 mg of the COX-2 inhibitor and 25 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 15

Capsules:

2 kg of a COX-2 inhibitor and 20 kg of an invention compound are filled into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 25 mg of the COX-2 inhibitor and 250 mg of the invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 16

Ampoules:

A solution of 2.5 kg of a COX-2 inhibitor and 2.5 kg of an invention compound is dissolved in 60 L of double-distilled water. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into ampoules. The ampoules are lyophilized under sterile conditions and aseptically sealed. Each ampoule contains 25 mg each of the COX-2 inhibitor and the invention compound.

While it may be desirable to formulate a COX-2 inhibitor and an invention compound together in one capsule, tablet, ampoule, solution, and the like, for simultaneous administration, it is not necessary for the purposes of practicing the invention methods. A COX-2 inhibitor and an invention compound alternatively can each be formulated independently in any form such as, for example, those of any one Formulation Examples 1 to 16, and administered to a patient either simultaneously or at different times.

The following examples illustrate the invention pharmaceutical compositions containing discrete formulations of the active components of an invention combination and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. The examples are representative only, and are not to be construed as limiting the invention in any respect.

FORMULATION EXAMPLE 17

Tablet Formulation of an invention compound:

Ingredient	Amount (mg)
An invention compound	25
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	100

An invention compound, 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 80°C. The dry granules are lubricated with the 1% magnesium stearate and pressed into a tablet.

Injection vial formulation of a COX-2 inhibitor:

The pH of a solution of 500 g of a COX-2 inhibitor and 5 g of disodium hydrogen phosphate is adjusted to pH 6.5 in 3 L of double-distilled water using 2 M hydrochloric acid. The solution is sterile filtered, and the filtrate is filled into injection vials, lyophilized under sterile conditions, and aseptically sealed. Each injection vial contains 25 mg of the COX-2 inhibitor.

Such tablets containing the invention compound can be administered to a human from one to four times a day for treatment of the above-listed diseases, and the injection solutions containing the COX-2 inhibitor can be administered to a human 1 or 2 times per day, wherein the administration by injection is optionally simultaneous with administration of the tablets or at different times, for the treatment of one of the above-listed diseases.

FORMULATION EXAMPLE 18

Coated Tablets containing an invention compound:

The tablets of Formulation Example 17 are coated in a customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth, and colorant.

Capsules containing valdecoxib or celecoxib:

2 kg of a COX-2 inhibitor are filled into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 25 mg of the COX-2 inhibitor.

Such coated tablets containing the invention compound can be administered to a human from one to four times a day for treatment of the above-listed diseases, and the capsules containing the COX-2 inhibitor can be administered to a human 1 or 2 times per day, wherein the administration of the capsules is optionally simultaneous with administration of the tablets or at different times, for the treatment of one of the above-listed diseases.

Still further, it should be appreciated that the invention methods comprising administering an invention combination to a mammal to treat diseases

or disorders listed above may be used to treat different diseases simultaneously. For example, administration of a COX-2 inhibitor in accordance with the invention combination may be carried out as described above to treat inflammation, arthritic pain, pain associated with menstrual cramping, and migraines, while an invention compound may be administered to treat OA or inhibit cartilage damage.

As shown above, the invention methods comprising administering an invention compound offer a distinct advantage over existing treatments for diseases such as OA that comprise cartilage damage, wherein the existing treatments modify pain or secondary symptoms, but do not show a disease modifying effect.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims that follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

All references cited above are hereby incorporated by reference herein.

Having described the invention method, various embodiments of the invention are hereupon claimed.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

Substituted C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

Substituted C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5- or 6-membered heteroaryl;

Substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

8- to 10-membered heterobiaryl;

Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl;

Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl); and

Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

wherein R^1 and R^2 are not both selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl; and

C_3-C_6 cycloalkyl;

Each R^3 independently is selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S, T, U, and W each are C-R^4; or

One of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are C-R^4; or

Two of S, T, U, and W are N and the other two of S, T, U, and W are C-R^4; or

T is C-R^4 and S, U, and W are each N; or

U is C-R^4 and S, T, and W are each N; or

S is C-R^4 and T, U, and W are each N;

Each R^4 independently is selected from:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; and

CF_3O;

V is a 5-membered heteroarylenyl; and

Q is selected from:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

OC(O);

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(S)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

SC(O);

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

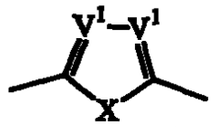
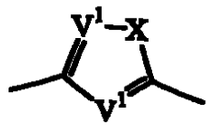
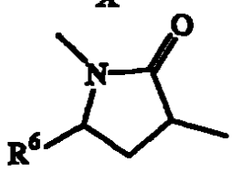
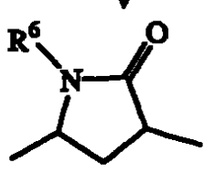
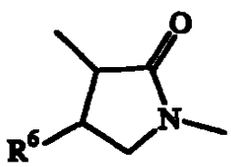
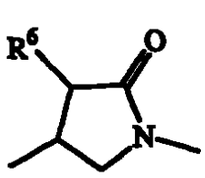
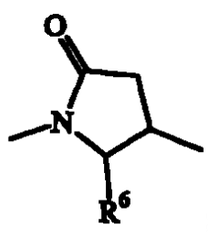
C□C;

CH_2C□C;

C□CCH_2;

CF_2C□C;

C□CCF_2;



;
;

;

;

;

; and

;

– or

V is C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5), or C(S)N(R^5); and

Q is selected from:

OCH_2;

N(R^6)CH_2;

CH(R^6)C(O);

OC(NR^6);

CH(R^6)C(NR^6);

N(R^6)C(NR^6);

N(R^6)CH_2;

CH(R^6)C(S);

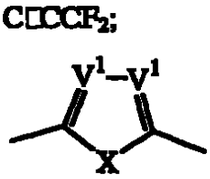
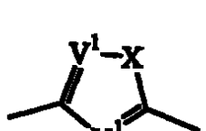
SC(NR^6);

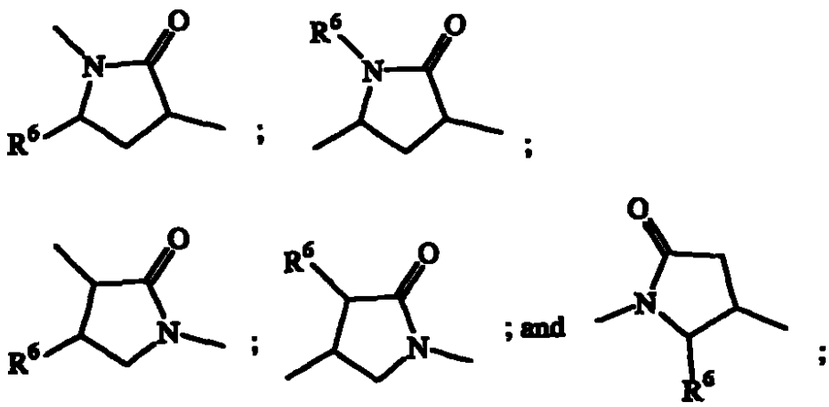
trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

C□CCH_2;

C□CCF_2;


;

;



R^5 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl; 3- to 6-membered heterocycloalkyl; phenyl; benzyl; or 5- or 6-membered heteroaryl;

X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl);

Each V^1 is independently C(H) or N;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkylmethyl;

Phenyl;

Phenylmethyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl;

cyano;

CF_3;

(C_1-C_6 alkyl)-OC(O);

$HOCH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(C_1-C_6 alkyl)-N(H)CH_2;

(C_1-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)$;

$N(H)_2C(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(H)$;

$N(H)_2C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$N(H)_2C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)O$;

HO;

$(C_1$-C_6 alkyl)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-N;

O_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S(O);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NS(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$-$N(H)$-$C(O)$-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$; and

$(C_1$-C_6 alkyl)-$C(O)$-$N(H)$-$S(O)_2$-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

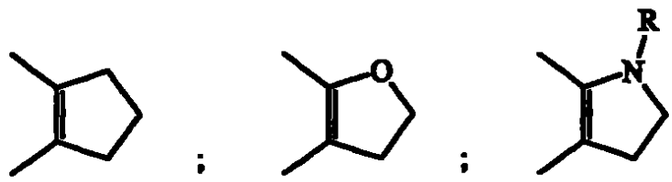
Halo;

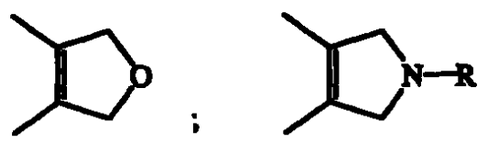
HO_2C; and

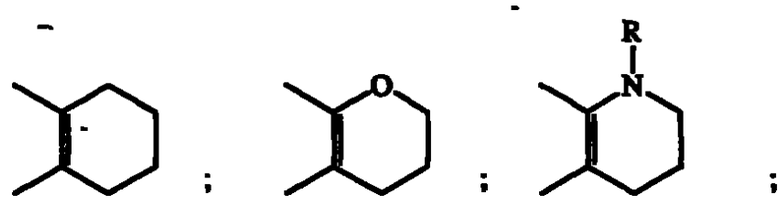
OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

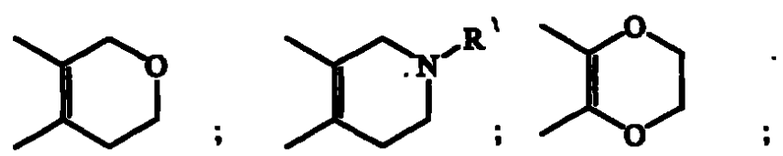
wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

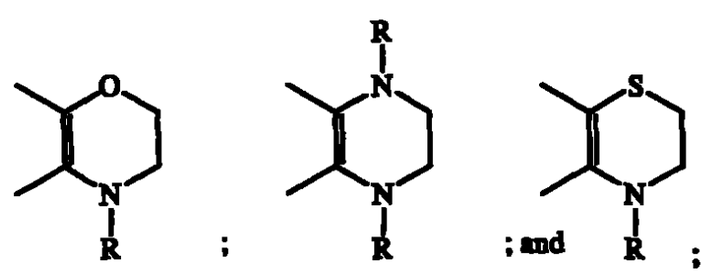
wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:











R is H or C_1-C_6 alkyl;

m is an integer of 0 or 1;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2

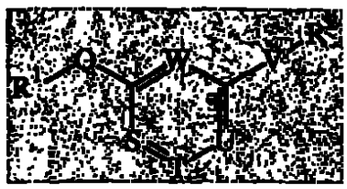
N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N group, the C_1-C_6 alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

2. A compound of Formula Ia



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from:

Substituted C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_2-C_6 alkenyl;

Substituted C_2-C_6 alkynyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5- or 6-membered heteroaryl;

Substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

8- to 10-membered heterobiaryl;

Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl;

Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl); and

Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

Each R^3 independently is selected from:

Substituted C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S, T, U, and W each are C-R^4; or

One of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are C-R^4; or

Two of S, T, U, and W are N and the other two of S, T, U, and W are C-R^4; or

T is C-R^4 and S, U, and W are each N; or

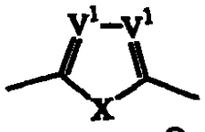
U is C-R^4 and S, T, and W are each N; or

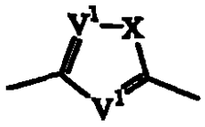
S is C-R^4 and T, U, and W are each N;

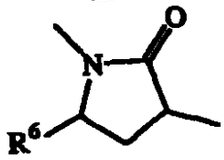
Each R^4 independently is selected from: H, F, CH_3, CF_3, C(O)H, CN, HO, CH_3O, $C(F)H_2O$, $C(H)F_2O$, and CF_3O;

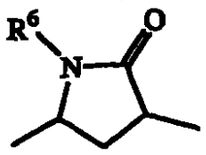
V is a 5-membered heteroarylenyl; and

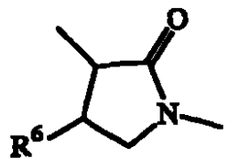
Q is selected from: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, SC(O), $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C□C, CH_2C□C, C□CCH_2, CF_2C□C, C□CCF_2,

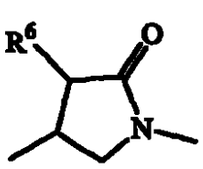


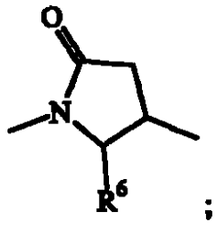
;


;


;


;


;


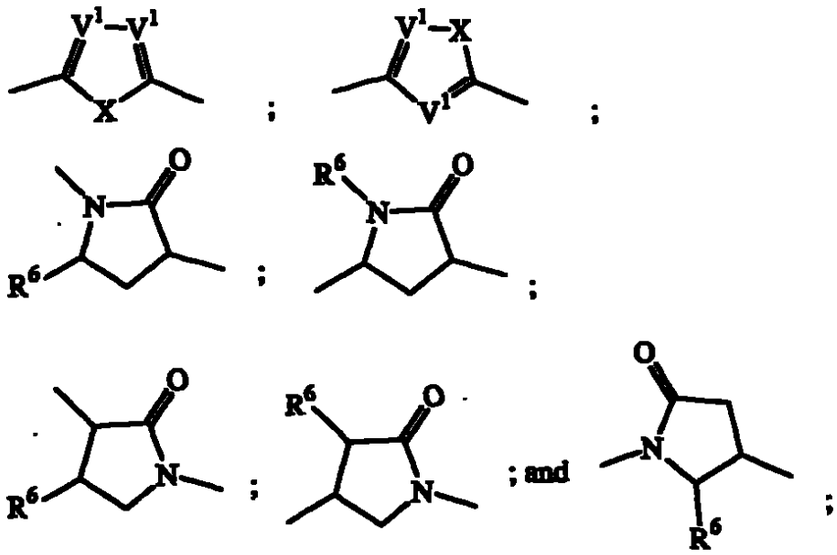
; and


;

or

V is C(O)O, C(S)O, $C(O)N(R^5)$, or $C(S)N(R^5)$; and

Q is selected from: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C□CCH_2, C□CCF_2,



R^5 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl; 3- to 6-membered heterocycloalkyl; phenyl; benzyl; or 5- or 6-membered heteroaryl;

X is O, S, N(H), or N(C_1-C_6 alkyl);

Each V^1 is independently C(H) or N;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkylmethyl;

Phenyl;

Phenylmethyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl;

cyano;

CF_3;

(C_1-C_6 alkyl)-OC(O);

$HOCH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)-OCH_2;

H_2NCH_2;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)CH_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)$;

$N(H)_2C(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(H)$;

$N(H)_2C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(H)$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)N(C_1$-C_6 alkyl);

$N(H)_2C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$N(H)C(O)O$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NC(O)O$;

HO;

$(C_1$-C_6 alkyl)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-N(H);

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-N;

O_2N;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S;

$(C_1$-C_6 alkyl)-S(O);

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)$_2$-$NS(O)_2$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$;

$(C_1$-C_6 alkyl)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-$(C_1$-C_8 alkylenyl)$_m$;

HO-C(=O)-$(C_1$-C_3 alkylenyl);

HO-C(=O)-$(C_3$-C_6 cycloalkylen-1-yl);

Phenyl substituted with 1 or two substituents selected from F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$, and CF_3;

5- or 6-membered heteroaryl;

5- or 6-membered heteroaryl substituted with 1 substituent selected from F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$, and CF_3;

SO_3H;

PO_3H_2; and

R^7R^{7a}-$(J)_m$-$N(H)CH_2$, wherein m is an integer of 0 or 1; J is N-C(=O); and R^7 and R^{7a} are independently selected from hydrogen, C_1-C_6 alkyl, (C_1-C_6 alkyl)-C(=O), C_1-C_6 alkyl substituted with 1 or 2 OH, C_1-C_3 alkyl-O-(C_1-C_3 alkylenyl), 5- or 6-membered heteroaryl-C(=O), and (C_1-C_6 alkyl)-$S(O)_2$; or R^7 and R^{7a} may be taken together with the nitrogen atom to which they are both bonded to form (i) a 3- to 6-membered heterocycloalkyl, optionally substituted with a CH_3 or oxo (i.e., =O), containing the nitrogen atom, 0 or 1 O or S atoms, and carbon atoms or (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl containing the nitrogen atom, 0 or 1 additional N atom, and carbon atoms;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

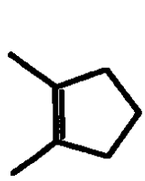
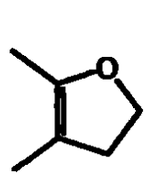
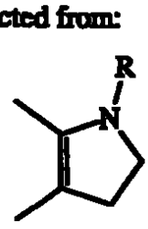
Halo;

HO_2C; and

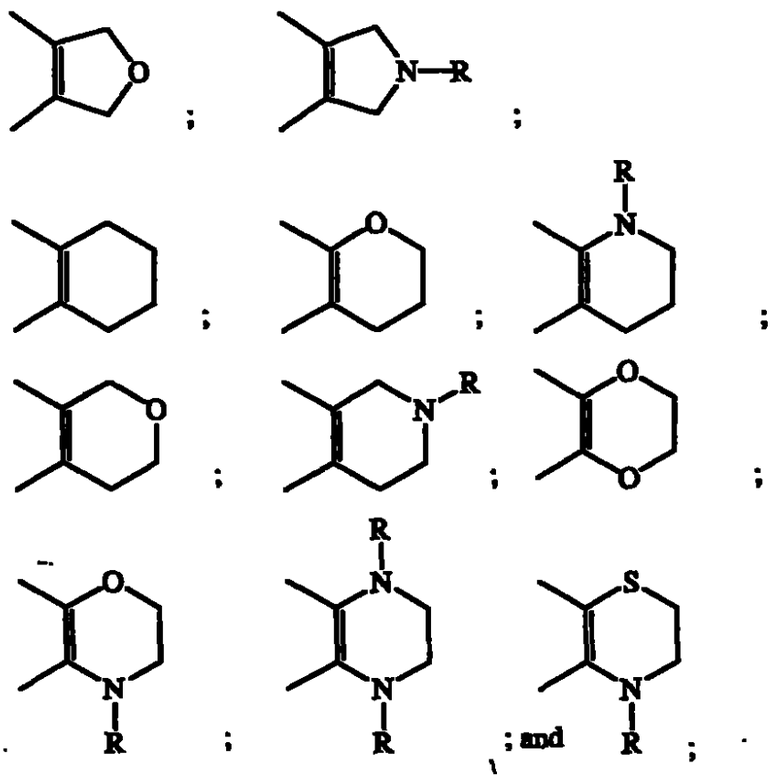
OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:


;

;


;



R is H or C_1-C_6 alkyl;

m is an integer of 0 or 1;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 S(O)$_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

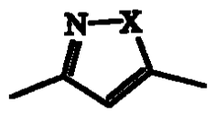
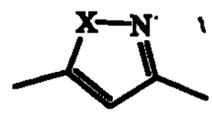
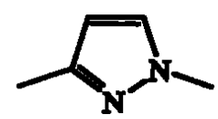
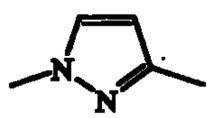
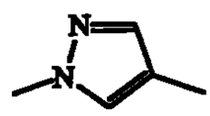
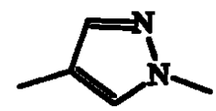
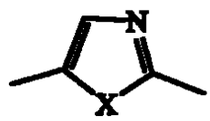
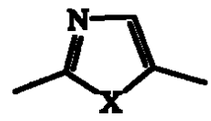
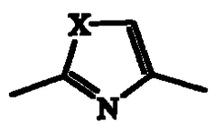
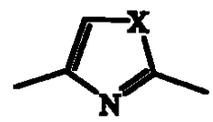
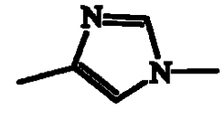
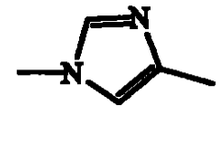
wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms

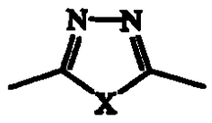
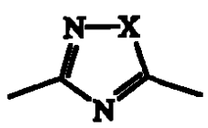
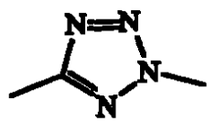
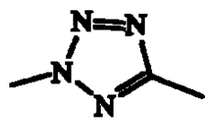
and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N group, the C_1-C_6 alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

3. The compound according to Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and V is selected from the groups:

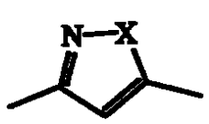
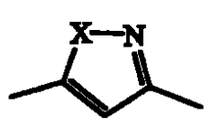
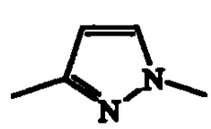
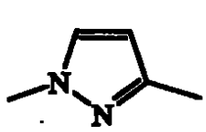
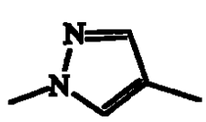
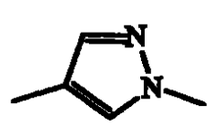













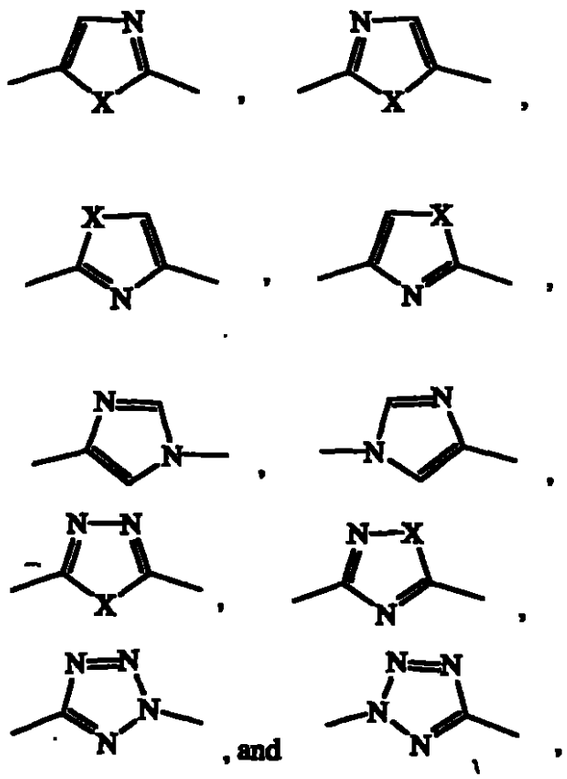

,

,

, and

,

wherein X is O, S, or N(H).

4. The compound according to any one of Claims 2 and 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and Q is C□C or N(R^6)C(O).

5. The compound according to any one of Claims 2 and 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and Q is selected from:


,

,

,

,

,

,



wherein X is O, S, or N(H).

6. The compound according to any one of Claims 2 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein S, T, U, and W are each CH or one of S, T, U, and W is N and the other three of S, T, U, and W are each CH, and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is

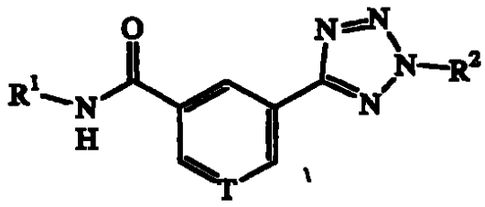
aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

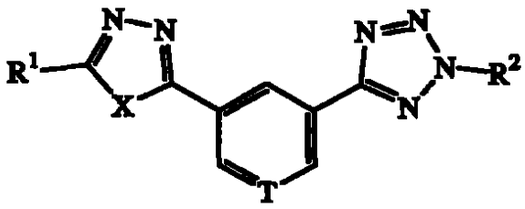
7. The compound according to Claim 2 of Formulas IIa, III, IV, V, VI, VII, or VIII



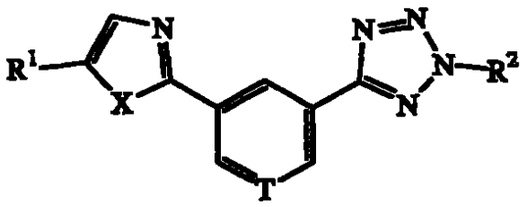
IIa



III



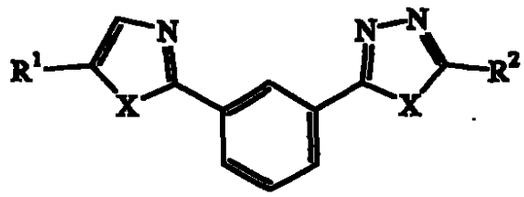
IV



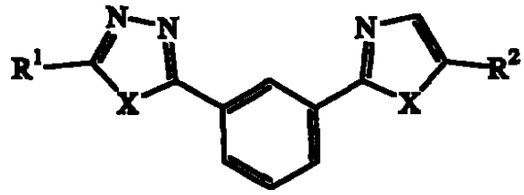
V



VI



VII



VIII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein T is CH or N, X is O, S, or N(H), and and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

8. A compound selected from:

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(5-{5-[3-(4-Methoxy-phenyl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid;

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; and

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid;

1-[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid;

3-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; and

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6-methyl-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

10. A method for treating osteoarthritis or rheumatoid arthritis, comprising administering to a patient suffering from osteoarthritis or rheumatoid arthritis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DERIVADOS DE HETEROBIARILO COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE LA MATRIZ

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a derivados de heterobiarilo que inhiben las enzimas metaloproteinasas de la matriz y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades que surgen a consecuencia de la degradación de tejido mediada por MMP, tales como cardiopatías, insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide, artritis distinta de la osteoartritis y de la artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades periodontales, soriasis, aterosclerosis y osteoporosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las metaloproteinasas de la matriz (a veces llamadas MMP) son enzimas de origen natural que se encuentran en la mayoría de los mamíferos. La expresión excesiva y la activación de las MMP, o un desequilibrio entre MMP e inhibidores de MMP, han sido sugeridos como factores en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por la degradación de tejidos conjuntivos o de matriz extracelular.

La estromelisina-1 y la gelatinasa A son miembros de la familia de las MMP. Otros miembros incluyen la colagenasa de fibroblastos (MMP-1), la colagenasa de neutrófilos (MMP-8), la gelatinasa B (gelatinasa de 92 KDa) (MMP-9), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11), matrilisina (MMP-7), colagenasa 3 (MMP-13), enzima que convierte TNF-alfa (TACE), y otras metaloproteinasas de la matriz asociadas a la membrana y descubiertas recientemente (Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Tamamoto E. y Seiki M., *Nature*, 1994; 370:61-65). Estas enzimas han sido vinculadas con varias enfermedades que se originan como resultado de la degradación del tejido conjuntivo, incluidas enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, ulceración gástrica y epidérmica corneal, aterosclerosis, proliferación neoíntima que conduce a restenosis e insuficiencia cardiaca isquémica, y metástasis tumoral. Un método para prevenir y tratar estas y otras enfermedades, según se ha reconocido ahora, es inhibir las enzimas meta-

loproteinasas de la matriz, con lo que se disminuye y/o elimina la degradación de los tejidos conjuntivos que da lugar a las enfermedades.

Hay un dominio de zinc catalítico en las metaloproteinasas de la matriz que típicamente es el punto principal para el diseño de inhibidores. La modificación de sustratos introduciendo grupos quelantes de zinc ha generado potentes inhibidores tales como los hidroxamatos de péptidos y los péptidos que contienen tiol. Los hidroxamatos de péptidos y los inhibidores endógenos naturales de las MMP (TIMP) han sido utilizados satisfactoriamente para tratar modelos animales de cáncer e inflamación. Los inhibidores de MMP también han sido utilizados para prevenir y tratar la insuficiencia cardiaca congestiva y otras enfermedades cardiovasculares, véase la Patente de Estados Unidos Nº 5.948.780.

Una limitación importante en el uso de los inhibidores de MMP actualmente conocidos es su falta de especificidad para cualquier enzima particular. Los últimos datos han establecido que las enzimas MMP específicas están asociadas con algunas enfermedades, sin influir en otras. Generalmente, las MMP se clasifican basándose en su especificidad hacia el sustrato, y ciertamente la subfamilia de colagenasas MMP-1, MMP-8 y MMP-13 fragmentan selectivamente colágenos intersticiales nativos, por lo que están asociados solamente con enfermedades vinculadas a dicho tejido colagenoso intersticial. Esto lo confirma el reciente descubrimiento de que la MMP-13 a solas está expresada en exceso en carcinoma de pecho, mientras que la MMP-1 a solas está expresada en exceso en carcinoma papilar (véase Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000; 122:9648-9654).

Los inhibidores selectivos de MMP-13 incluyen un compuesto denominado WAY-170523, que ha sido descrito por Chen et al., supra., 2000, y se dan a conocer otros compuestos en las Solicitudes de Patente Internacional PCT con los números de publicación WO 01/63244; WO 00/09485; WO 01/12611; WO 02/34726 y WO 02/34753, y en las Solicitudes de Patente Europea números EP 935.963 y EP 1.138.680. Además, la Patente de Estados Unidos número 6.008.243 describe inhibidores de MMP-13. Sin embargo, no se ha aprobado ni comercializado ningún inhibidor selectivo o no selectivo de MMP-13 para el tratamiento de ninguna enfermedad en ningún mamífero. Por consiguiente, continúa la necesidad de encontrar nuevos compuestos de bajo peso molecular que sean inhibidores potentes y selectivos de MMP, y que tengan un índice

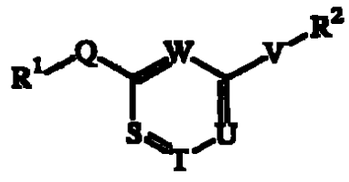
terapéutico aceptable de toxicidad/potencia para que los haga idóneos para uso clínico en la prevención y tratamiento de las enfermedades asociadas. Un objeto de esta invención es proporcionar un grupo de compuestos inhibidores selectivos de MMP-13 caracterizados por ser derivados de heterobiarilo.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención proporciona un compuesto derivado de heterobiarilo definido por la Fórmula I.

Por consiguiente, las realizaciones de la invención incluyen:

1. Un compuesto de Fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que:

R^1 y R^2, independientemente, se seleccionan entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquenilo C_2-C_6 sustituido;

Alquinilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6);

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6);

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido;

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8); y

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

en donde R^1 y R^2 no se seleccionan ambos entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6; y

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

Cada uno de S, T, U y W es C-R^4; o

Uno de S, T, U y W es N y los otros tres de S, T, U y W son C-R^4; o

Dos de S, T, U y W son N y los otros dos de S, T, U y W son C-R^4; o

T es C-R^4 y cada uno de S, U y W es N; o

U es C-R^4 y cada uno de S, T y W es N; o

S es C-R^4 y cada uno de T, U y W es N;

Cada R^4, independientemente, se selecciona entre:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; y

CF_3O;

V es heteroarilenilo de 5 miembros, y

Q se selecciona entre:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

OC(O);

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(S)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

SC(O);

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

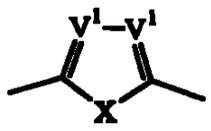
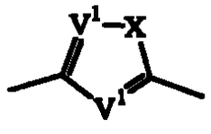
C≡C;

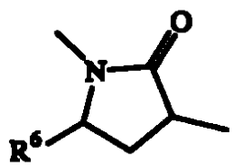
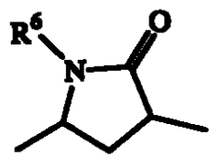
$CH_2C{\equiv}C$;

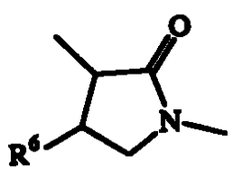
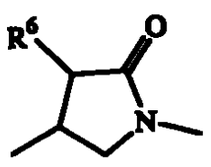
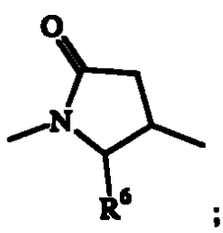
$C{\equiv}CCH_2$;

$CF_2C{\equiv}C$;

$C{\equiv}CCF_2$;


;

;


;

;


;

; y

;

o

V es C(O)O, C(S)O, $C(O)N(R^5)$ o $C(S)N(R^5)$; y

Q se selecciona entre:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

$CH(R^6)C(S)$;

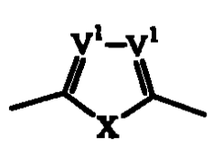
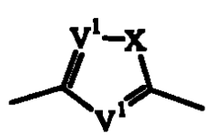
$SC(NR^6)$;

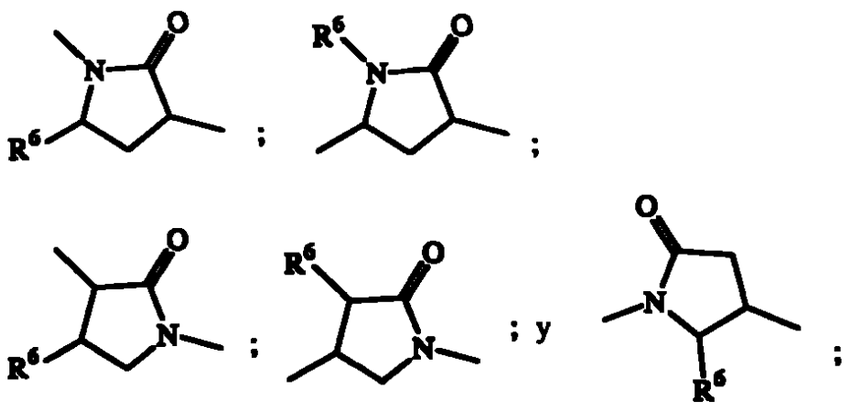
trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

$C{\equiv}CH_2$;

$C{\equiv}CF_2$;


;

;



R^5 es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; bencilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6);

Cada V^1 es, independientemente, C(H) o N;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de ellos, independientemente, sobre un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionado, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquil C_3-C_6-metilo;

Fenilo;

Fenilmetilo;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-metilo;

Ciano;

CF_3;

(Alquil C_1-C_6)-OC(O);

$HOCH_2$;

(Alquil C_1-C_6)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)CH_2;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2CO$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H);

$N(H)_2C(O)N$(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6);

$N(H)_2C(O)O$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)O;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)O;

HO;

(Alquil C_1-C_6)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

(Alquil C_1-C_6)-N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-N;

O_2N;

(Alquil C_1-C_6)-S;

(Alquil C_1-C_6)-S(O);

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-$NS(O)_2$;

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$; y

(Alquil C_1-C_6)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

en donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

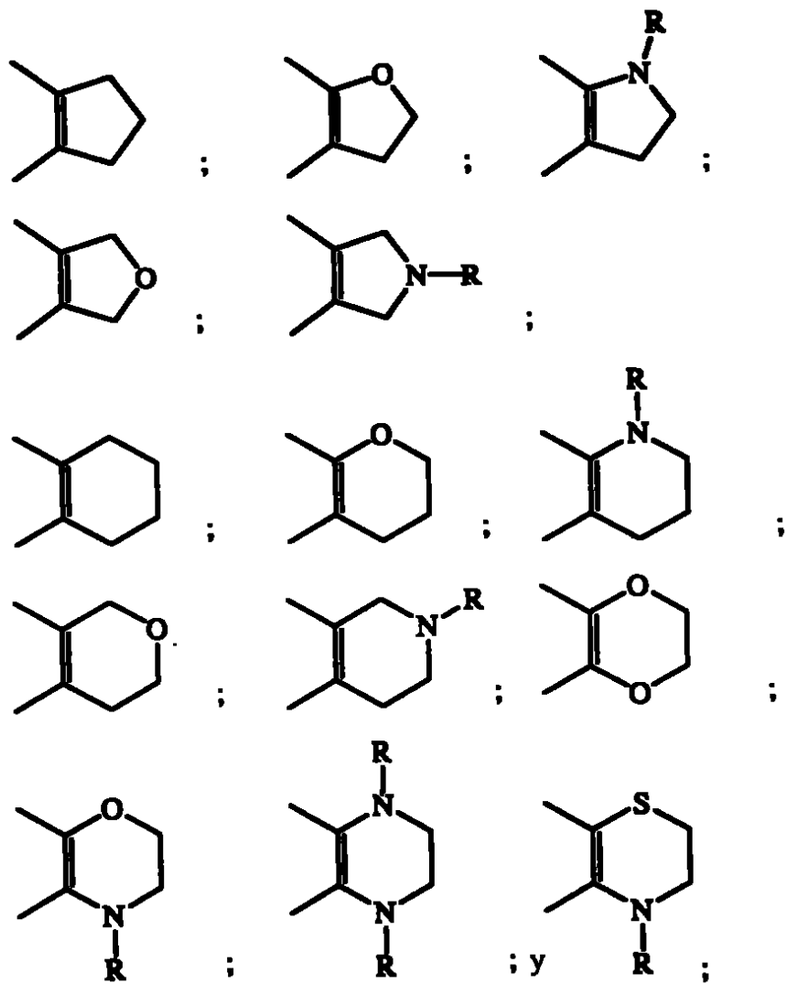
Halo;

HO_2C; y

OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

en donde 2 sustituyentes se pueden tomar junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

en donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, se pueden tomar junto con un sustituyente dirradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado entre:



R es H o alquilo C_1-C_6;

m es un número entero de 0 o 1;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos selecciona-

dos entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde los átomos de O y S no están presentes simultáneamente, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo;

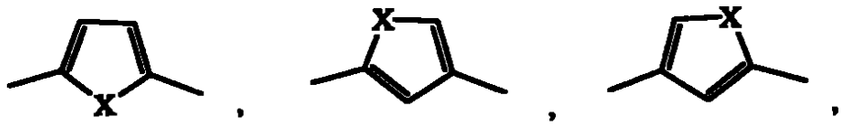
en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1$S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

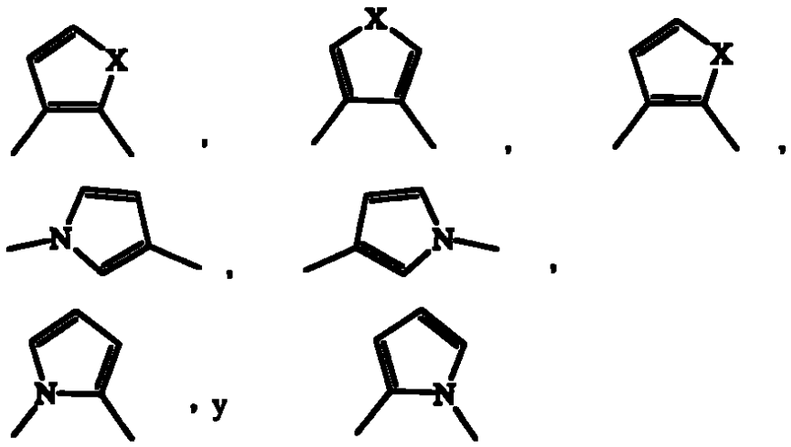
en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí;

en donde con cualquier grupo (alquil C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

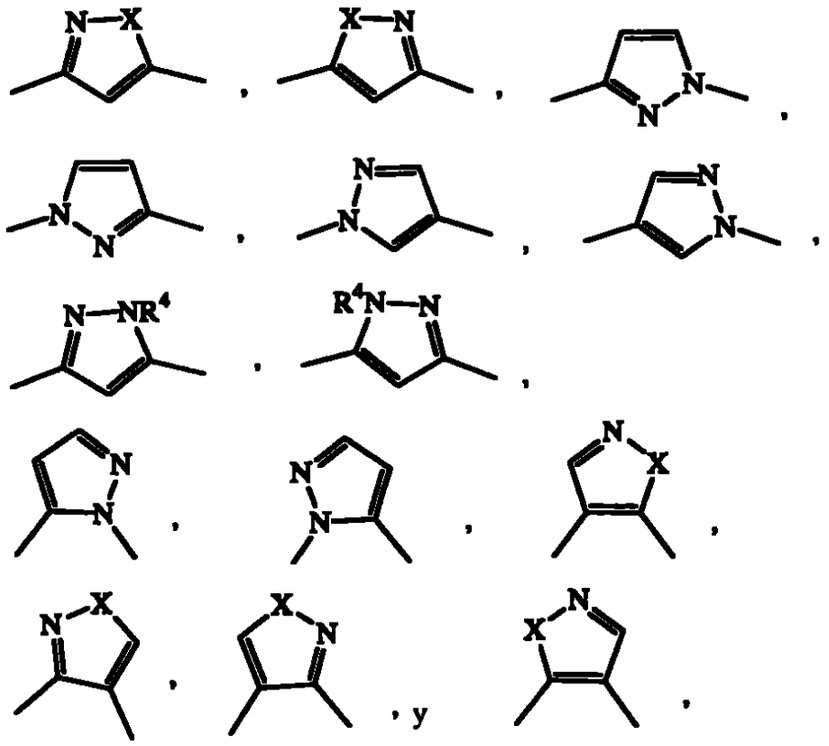
2. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:





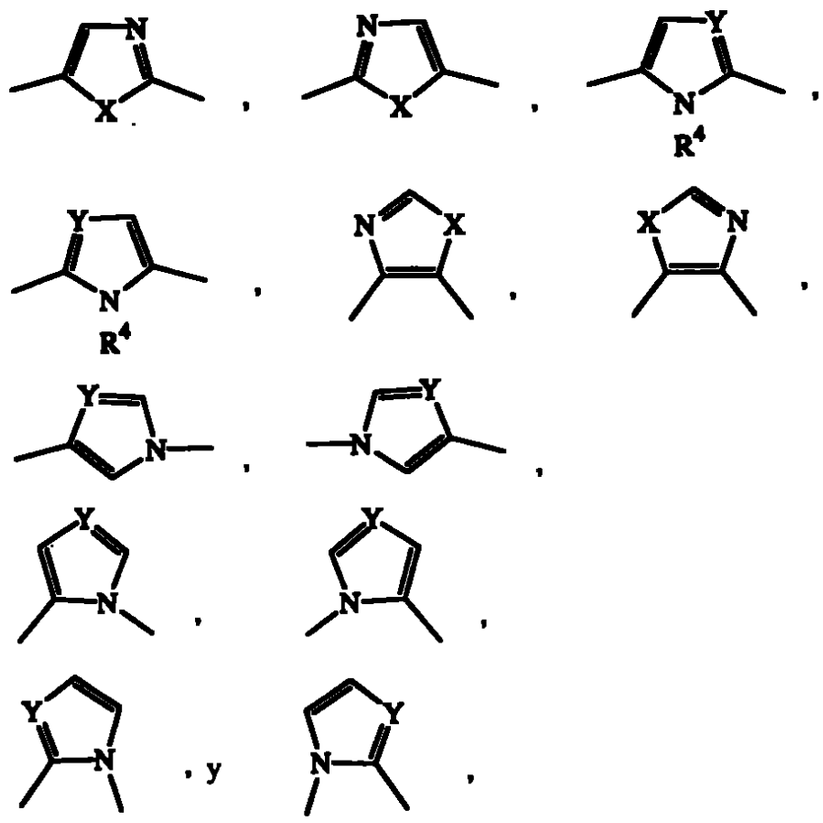
en donde X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6) y V puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido en C(H) o N(H) con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo.

3. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:



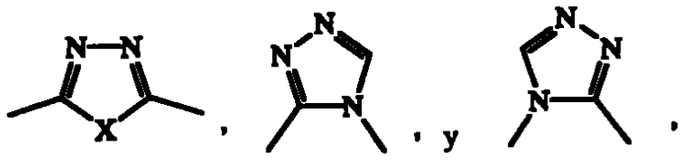
en donde X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6), R^4 es H o alquilo C_1-C_6 y V puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido en C(H) o N(H) con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo.

4. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:



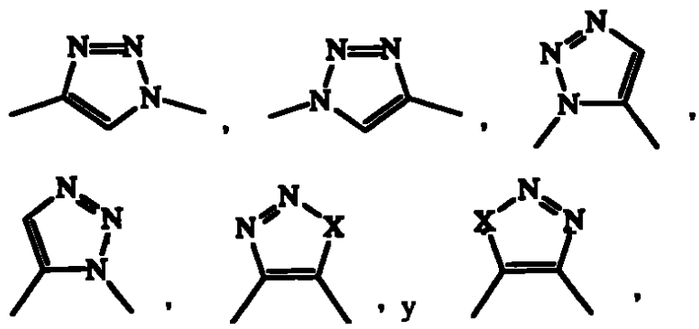
en donde X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6), Y es O, S o N y R^4 es H o alquilo C_1-C_6, y V puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido en C(H) o N(H) con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo.

5. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:



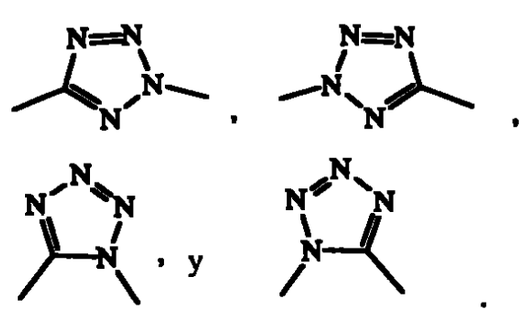
en donde X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6), y V puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido en C(H) con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo.

6. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:



en donde X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6), y V puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido en C(H) con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo.

7. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V se selecciona de los grupos:



8. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V es $C(O)N(R^5)$.

9. El compuesto según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde V es C(O)O.

10. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es C≡C, $CH_2C{\equiv}C$ o $CF_2C{\equiv}C$.

11. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es OC(O).

12. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(R^6)C(O)$.

13. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es N(H)C(O).

14. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(H)CH_2$ o $N(CH_3)CH_2$.

15. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $C{\equiv}CCH_2$ o $C{\equiv}CCF_2$.

16. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6); y

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

17. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6); y

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

18. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

19. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O

y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

20. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, 18 y 19, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6 y 9 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6 y 9 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y el heteroarilo de 9 miembros es un anillo bicíclico 6,5-condensado, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

21. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6) y en donde cuando están presentes dos átomos de O y un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

22. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, indepen-

dientemente, entre:

Alquenilo C_2-C_6; y

Alquenilo C_2-C_6 sustituido.

23. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6; y

Alquilo C_1-C_6 sustituido.

24. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Alquinilo C_2-C_6; y

Alquinilo C_2-C_6 sustituido.

25. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6); y

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido.

26. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros; y

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido.

27. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 es H.

28. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada alquilenilo C_1-C_6 es CH_2, $C(CH_3)_2$, C(=O) o CF_2.

29. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 28, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada alquilenilo C_1-C_6 es CH_2.

30. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 29, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos un sustituyente se selecciona de los grupos:

CO_2H;

CO_2H_3;

CH_3O;

F;

Cl;

CN;

CF_3,

$CH_3S(O)_2$;

CH_3; o

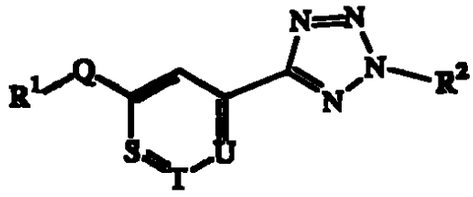
en donde al menos dos sustituyentes son Cl y F, 2 F u OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros.

31. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W son CH.

131

32. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde S es C-OCH_3 y cada uno de T, U y W son CH.

33. Un compuesto de Fórmula II



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

R^1 y R^2, independientemente, se seleccionan entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquenilo C_2-C_6 sustituido;

Alquinilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6);

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;
Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);
Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;
Fenilo;
Fenilo sustituido;
Naftilo;
Naftilo sustituido;
Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;
Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;
R^3O-(alquilenilo C_1-C_6);
R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;
Fenilo;
Fenilo sustituido;
Naftilo;
Naftilo sustituido;
Heteroarilo de 5 o 6 miembros;
Heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido;
Heterobiarilo de 8 a 10 miembros;
Heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido;
Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8);
Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;
Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8);
Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;
Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8);
Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;
Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8); y
Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;
en donde R^1 y R^2 no se seleccionan ambos entre:
H;
Alquilo C_1-C_6;
Alquenilo C_2-C_6;
Alquinilo C_2-C_6; y

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

Cada uno de S, T y U es C-R^4; o

Uno de S, T y U es N y los otros dos de S, T y U son C-R^4; o

Dos de S, T y U son N y cada uno de los otros S, T y U es C-R^4;

Cada R^4, independientemente, se selecciona entre:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; y

CF_3O;

Q se selecciona entre:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

$OC(O)$;

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

$SC(O)$;

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

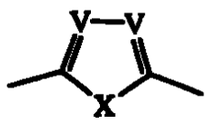
C≡C;

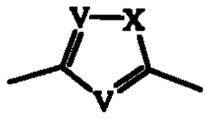
$CH_2C{\equiv}C$;

$C{\equiv}CCH_2$;

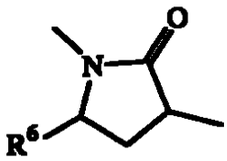
$CF_2C{\equiv}C$;

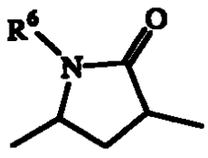
$C{\equiv}CCF_2$;



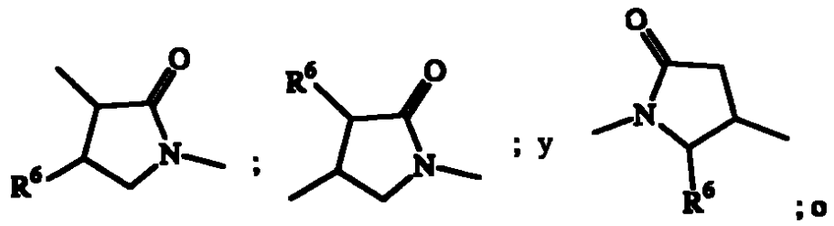
;


;



;


;



; y

; o

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; bencilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6);

Cada V^1 es, independientemente, C(H) o N;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de ellos, independientemente, sobre un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionado, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquil C_3-C_6-metilo;

Fenilo;

Fenilmetilo;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-metilo;

Ciano;

CF_3;

(Alquil C_1-C_6)-OC(O);

$HOCH_2$;

(Alquil C_1-C_6)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)CH_2;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2CO$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H);

$N(H)_2C(O)N$(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6);

$N(H)_2C(O)O$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)O;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)O;

HO;

(Alquil C_1-C_6)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

(Alquil C_1-C_6)-N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-N;

O_2N;

(Alquil C_1-C_6)-S;

(Alquil C_1-C_6)-S(O);

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-$NS(O)_2$;

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$; y

(Alquil C_1-C_6)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

en donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

Halo;

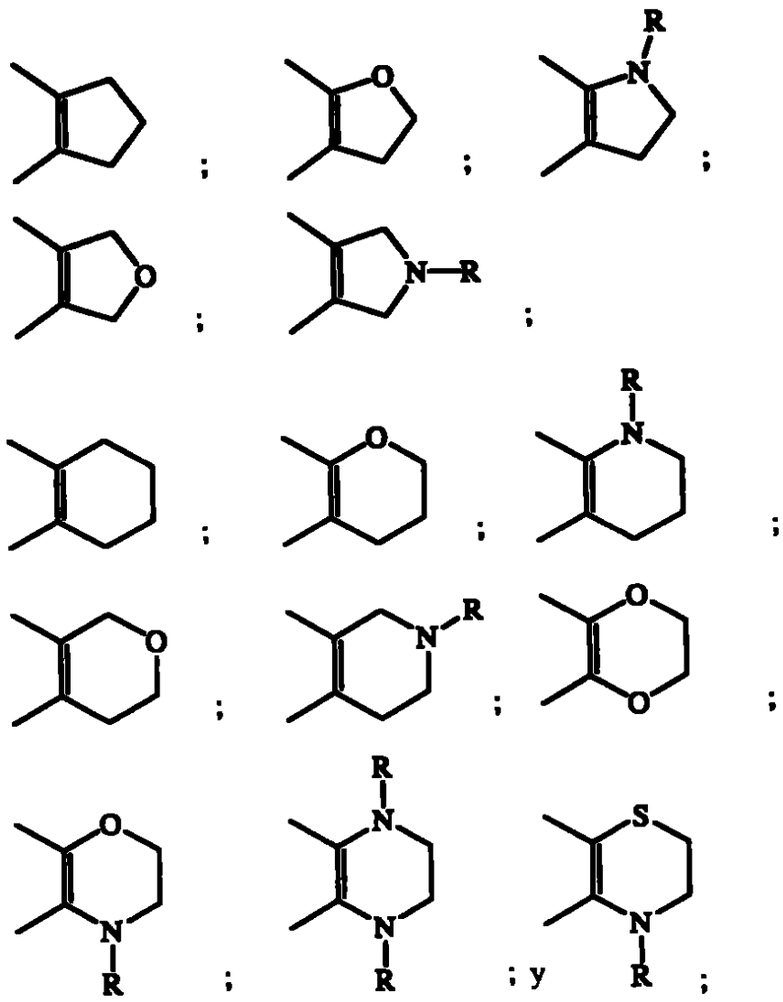
HO_2C; y

OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

en donde 2 sustituyentes se pueden tomar junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

en donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, se pueden

tomar junto con un sustituyente dirradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado entre:



R es H o alquilo C_1-C_6;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde los átomos de O y S no están presentes simultáneamente, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono

y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí;

en donde con cualquier grupo (alquil C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

34. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es OC(O).

35. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es OCH_2.

36. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(R^6)C(O)$.

37. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es N(H)C(O).

38. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(R^6)CH_2$.

39. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(H)CH_2$.

40. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $N(CH_3)CH_2$.

41. El compuesto según la Realización 33, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $C{\equiv}C$, $CH_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCH_2$, $CF_2C{\equiv}C$ o $C{\equiv}CCF_2$.

42. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6); y

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

43. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6); y

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

44. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

45. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

46. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, 44 y 45, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heteroaril de 5, 6 y 9 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6 y 9 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y el heteroarilo de 9 miembros es un anillo bicíclico 6,5-condensado, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están

presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

47. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6) y en donde cuando están presentes dos átomos de O y un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

48. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Alquenilo C_2-C_6; y

Alquenilo C_2-C_6 sustituido.

49. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6; y

Alquilo C_1-C_6 sustituido.

50. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Alquinilo C_2-C_6; y

Alquinilo C_2-C_6 sustituido.

51. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6); y

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido.

52. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros; y

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido.

53. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 41, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde uno de R^1 y R^2 es H.

54. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 53, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada alquilenilo C_1-C_6 es CH_2, $C(CH_3)_2$, C(=O) o CF_2.

55. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 54, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada alquilenilo C_1-C_6 es CH_2.

56. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 55, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde al menos un sustituyente se selecciona de los grupos:

CO_2H;

CO_2H_3;

CH_3O;

F;

Cl;

CN;

CF_3,

$CH_3S(O)_2$;

CH_3; o

en donde al menos dos sustituyentes son Cl y F, 2 F u OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros.

57. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 56, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T y U son CH.

58. El compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 33 a 57, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde S es C-OCH_3 y cada uno de T y U son CH.

59. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:

Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoil-amino}metil)benzoico;

Ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoi-co;

Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(3-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoil-amino}metil)benzoico;

Ácido 4-({3-[2-(3-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoi-co;

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)-benzamida;

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(3-trifluorometilbencil)benzamida;

N-Bencil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida;

3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-trifluorometilbencil)benzamida; y

N-(4-Metoxibencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:

Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(4-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoil-amino}metil)benzoico;

Ácido 4-({3-[2-(4-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoico;

Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(3-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoil-amino}metil)benzoico;

Ácido 4-({3-[2-(3-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoico;

N-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida;

N-(2,3-Difluorobencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; y

N-(4-Fluorobencil)-2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

61. El compuesto según la Realización 33, denominado:

N-Bencil-3-[2-(4-cianobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

62. El compuesto según la Realización 33, denominado:

Éster metílico de ácido 4-{[3-(2-tiazol-2-ilmetil-2H-tetrazol-5-il)benzoil-amino]metil}benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

63. El compuesto según la realización 33, seleccionado entre:

Éster metílico de ácido 4-{[3-(2-but-2-enil-2H-tetrazol-5-il)benzoilamino]-metil}benzoico;

N-Bencil-3-(2-but-2-enil-2H-tetrazol-5-il)benzamida; y

3-(2-But-2-enil-2H-tetrazol-5-il)-N-(3-metoxibencil)benzamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

64. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-tiazol-2-ilmetilbenzamida;

N-2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida;

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)-benzamida;

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-piridin-4-ilmetilbenzamida;

N-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-benzamida; y

N-Furan-2-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

65. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:

Ácido 4-(5-{3-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; y

Ácido 4-(5-{3-[(2-metoxipiridin-4-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

66. El compuesto según la Realización 33, denominado:

3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-piridin-4-iletil)benzamida; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

67. El compuesto según la Realización 33, denominado:
N-Isopropil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

68. El compuesto según la Realización 33, denominado:
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(1-feniletil)benzamida; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

69. El compuesto según la Realización 33, denominado:
Ácido 4-(5-{3-[(metoxipiridin-3-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

70. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:
Ácido 4-({2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}-metil)benzoico;
Ácido 4-({2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}-metil)benzoico; y
2-Metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

71. El compuesto según la Realización 33, denominado:
Hidrocloruro de bencil-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencil}amina; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

72. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:
(4-Metanosulfonilbencil)-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencil}-amina; y
Ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencilamino}metil)-benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

73. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:
Ácido 4-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benciloximetil}benzoico; y
Ácido 4-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benciloxi}benzoico; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

74. El compuesto según la Realización 33, seleccionado entre:
Ácido 4-{5-[3-(3-fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico; y
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

75. El compuesto según la Realización 33, denominado:
Ácido 4-{5-[3-(3-metil-3-fenilbut-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

76. El compuesto según la Realización 33, denominado:
Ácido 4-{5-[3-(3-imidazol-1-ilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico;
Ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-acético;
Ácido 1-[4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-ciclopropanocarboxílico;
4-(5-{3-[3-(4-Fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzamida;
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-2-metil-benzoico; y
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-ciclohexa-

nocarboxílico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:

Ácido 2-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)oxazol-4-carboxílico; y

Ácido 2-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)tiazol-4-carboxílico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:

Ácido 4-{5-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)-6-metilpiridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}benzoico;

Ácido 4-{5-[2-(3,4-difluorobencilcarbamoil)piridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}-benzoico;

Ácido 4-{5-[2-(3,4-difluorobencilcarbamoil)-6-metilpiridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}benzoico; y

Ácido 4-(5-{2-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)carbamoil]piridin-4-il}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)benzoico;

Ácido 4-(2-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil}oxazol-5-il)benzoico;

Ácido 4-(2-{3-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]fenil}oxazol-5-il)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-

il)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)benzoico;

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il)benzoico;

Ácido 4-(2-{3-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]fenil}oxazol-5-il)benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

77. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

78. La composición farmacéutica según la Realización 77, que comprende un compuesto de Fórmula I según una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

79. Un método para inhibir una enzima MMP-13 en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad inhibidora de MMP-13 de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

80. El método según la Realización 79, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

81. Un método para tratar una enfermedad mediada por una enzima MMP-13, que comprende administrar a un paciente que padece dicha enfermedad una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

82. El método según la Realización 81, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

83. Un método para tratar artritis, que comprende administrar a un paciente que padece una enfermedad artrítica una cantidad eficaz antiartrítica no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

84. El método según la Realización 83, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

85. Un método para tratar osteoartritis, que comprende administrar a un paciente que padece osteoartritis una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

86. El método según la Realización 85, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

87. Un método para tratar artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que padece artritis reumatoide una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

88. El método según la Realización 87, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

89. Un método para tratar artritis soriática, que comprende administrar a un paciente que padece artritis soriática una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de

Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

90. El método según la Realización 89, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

91. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un paciente que padece un cáncer una cantidad eficaz anticancerosa no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

92. El método según la Realización 91, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

93. Un método para tratar carcinoma de pecho, que comprende administrar a un paciente que padece carcinoma de pecho una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

94. El método según la Realización 93, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

95. Un método para tratar aterosclerosis, que comprende administrar a un paciente que padece aterosclerosis una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

96. El método según la Realización 95, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

97. Un método para tratar inflamación, que comprende administrar a un paciente que padece inflamación una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I

según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

98. El método según la Realización 97, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

99. Un método para tratar insuficiencia cardiaca, que comprende administrar a un paciente que padece insuficiencia cardiaca una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

100. El método según la Realización 99, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

101. Un método para tratar degeneración macular relacionada con el envejecimiento, que comprende administrar a un paciente que padece degeneración macular relacionada con el envejecimiento una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

102. El método según la Realización 101, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

103. Un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar a un paciente que padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

104. El método según la Realización 103, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

105. Un método para tratar cardiopatía, que comprende administrar a un paciente que padece cardiopatía una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

106. El método según la Realización 105, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

107. Un método para tratar esclerosis múltiple, que comprende administrar a un paciente que padece esclerosis múltiple una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

108. El método según la Realización 107, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

109. Un método para tratar soriasis, que comprende administrar a un paciente que padece soriasis una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

110. El método según la Realización 109, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

111. Un método para tratar asma, que comprende administrar a un paciente que padece asma una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

112. El método según la Realización 111, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

113. Un método para tratar insuficiencia cardiaca, que comprende administrar a un paciente que padece insuficiencia cardiaca una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

114. El método según la Realización 113, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

115. Un método para tratar enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende administrar a un paciente que padece enfermedad inflamatoria intestinal una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

116. El método según la Realización 115, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

117. Un método para tratar osteoporosis, que comprende administrar a un paciente que padece osteoporosis una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

118. El método según la Realización 117, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

119. Un método para tratar enfermedades periodontales, que comprende administrar a un paciente que padece enfermedades periodontales una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

120. El método según la Realización 119, en el que el compuesto de Fórmula I está de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 2 a 76, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

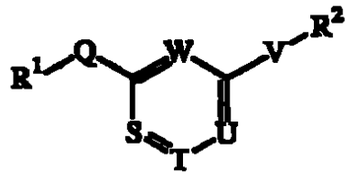
121. El método según una cualquiera de las Realizaciones 79 a 120, en el que el compuesto de Fórmula I según la Realización 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra como composición farmacéutica según la Realización 77 o 78.

122. El compuesto según la Realización 1, en el que S es N y Q es N(H)C(O).

123. El compuesto según la Realización 1, en el que W es N y Q es N(H)C(O).

Otro aspecto de esta invención es un método para sintetizar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los métodos descritos más adelante.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula Ia



Ia

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que:

R^1 y R^2, independientemente, se seleccionan entre: alquilo C_1-C_6 sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido, alquinilo C_2-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido, heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, fenil-(alquilenilo C_1-C_6), fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6), heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros, heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido, R^3O-(alquilenilo C_1-C_6), R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miem-

bros sustituido, heterobiarilo de 8 a 10 miembros, heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido, fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8), fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido, fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8), fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido, fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8), fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido, fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) y fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre: alquilo C_1-C_6 sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, fenil-(alquilenilo C_1-C_6), fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6), heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros, heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

Cada uno de S, T, U y W es C-R^4; o

Uno de S, T, U y W es N y los otros tres de S, T, U y W son C-R^4; o

Dos de S, T, U y W son N y los otros dos de S, T, U y W son C-R^4; o

T es C-R^4 y cada uno de S, U y W es N; o

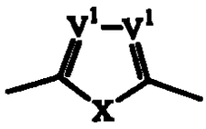
U es C-R^4 y cada uno de S, T y W es N; o

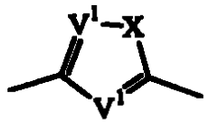
S es C-R^4 y cada uno de T, U y W es N;

Cada R^4, independientemente, se selecciona entre: H, F, CH_3, CF_3, C(O)H, CN, HO, CH_3O, $C(F)H_2O$, $C(H)F_2O$ y CF_3O;

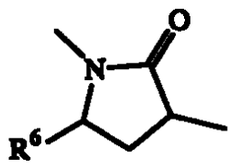
V es un heteroarilenilo de 5 miembros, y

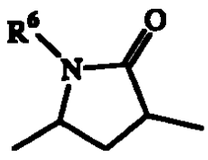
Q se selecciona entre: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, SC(O), $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, $CH_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCH_2$, $CF_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCF_2$,



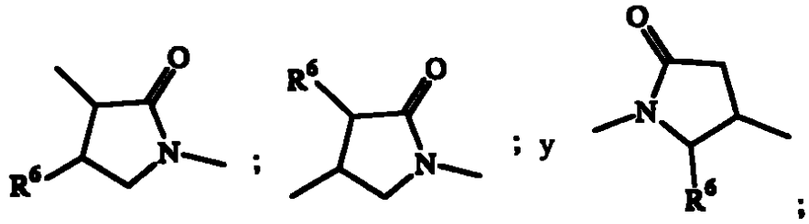
;


;



;


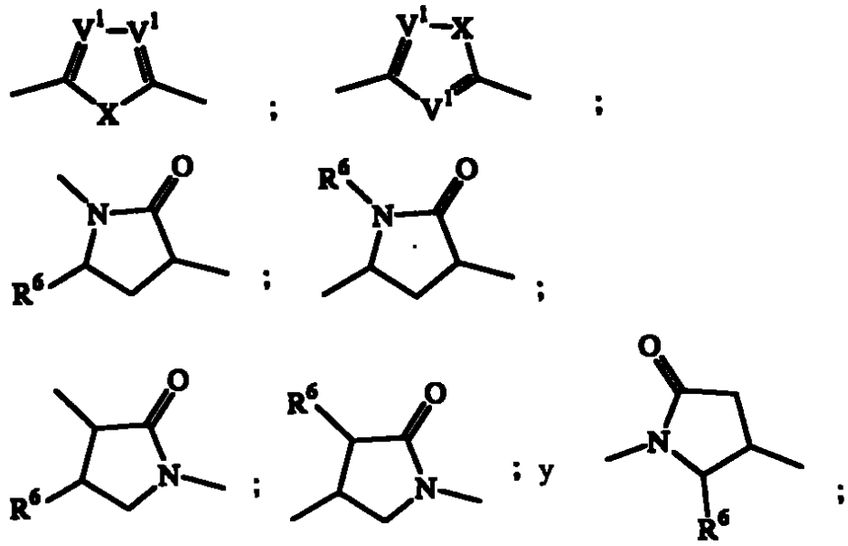
;



o

V es C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5) o C(S)N(R^5); y

Q se selecciona entre: OCH_2, N(R^6)CH_2, CH(R^6)C(O), OC(NR^6), CH(R^6)C(NR^6), N(R^6)C(NR^6), N(R^6)CH_2, CH(R^6)C(S), SC(NR^6), trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡CCH_2, C≡CCF_2,



R^5 es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; bencilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6);

Cada V^1 es, independientemente, C(H) o N;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de ellos, independientemente, sobre un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionado, independientemente, entre: alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquil C_3-C_6-metilo, fenilo, fenilmetilo, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-metilo, ciano, CF_3, (alquil C_1-C_6)-OC(O), $HOCH_2$, (alquil C_1-C_6)-OCH_2, H_2NCH_2, (alquil C_1-C_6)-N(H)CH_2, (alquil C_1-C_6)$_2$-NCH_2, N(H)$_2$CO,

(alquil C_1-C_6)-N(H)C(O), (alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O), $N(H)_2C(O)N(H)$, (alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H), $N(H)_2C(O)N$(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N-(alquilo C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H), (alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6), $N(H)_2C(O)O$, (alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)O, (alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)O, HO, (alquil C_1-C_6)-O, CF_3O, $CF_2(H)O$, $CF(H)_2O$, H_2N, (alquil C_1-C_6)-N(H), (alquil C_1-C_6)$_2$-N, O_2N, (alquil C_1-C_6)-S, (alquil C_1-C_6)-S(O), (alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$, (alquil C_1-C_6)$_2$-NS(O), (alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$, (alquil C_1-C_6)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$, HO-C(=O)-(alquilenilo C_1-C_3), HO-C(=O)-(cicloalquilen-1-ilo C_3-C_6), fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$ y CF_3, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$ y CF_3, SO_3H, PO_3H_2 y R^7R^{7a}-$(J)_m$-$N(H)CH_2$, en donde m es un número entero de 0 a 1; J es N-C(=O); y R^7 y R^{7a}, se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6, (alquil C_1-C_6)-C(=O), alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 OH, alquil C_1-C_3.-O-(alquilenilo C_1-C_3), heteroaril de 5 o 6 miembros-C(=O) y (alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$; o R^7 y R^{7a} pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos para formar (i) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con un CH_3 u oxo (es decir, =O), que contiene el átomo de nitrógeno, 0 o 1 átomos de O o S, y átomos de carbono o (ii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de nitrógeno, 0 o 1 átomos de N adicionales, y átomos de carbono;

en donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

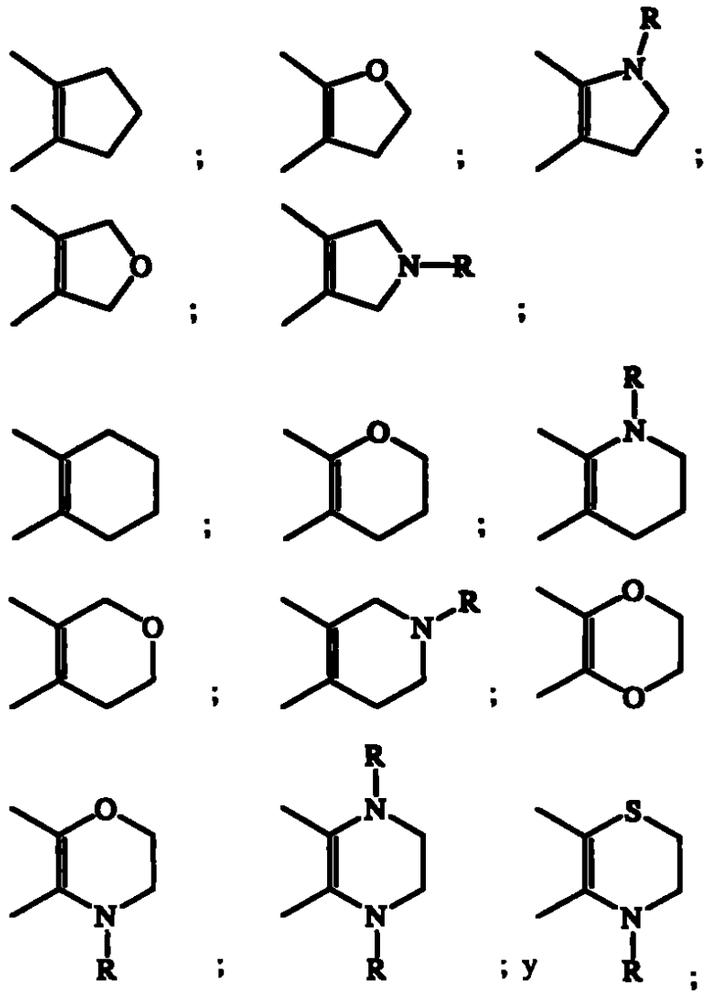
Halo;

HO_2C; y

OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

en donde 2 sustituyentes pueden tomarse junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

en donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, pueden tomarse junto con un sustituyente dirradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado entre:



R es H o alquilo C_1-C_6;

m es un número entero de 0 o 1;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde los átomos de O y S no están presentes simultáneamente, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1$S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un

160

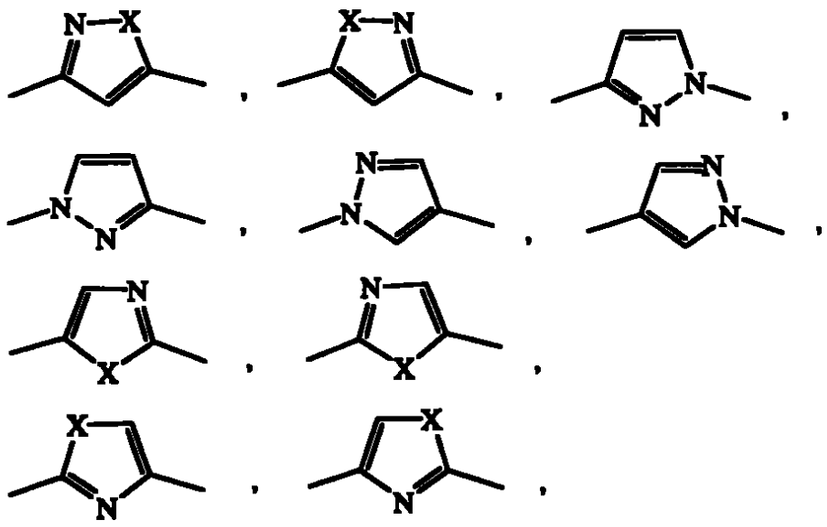
átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

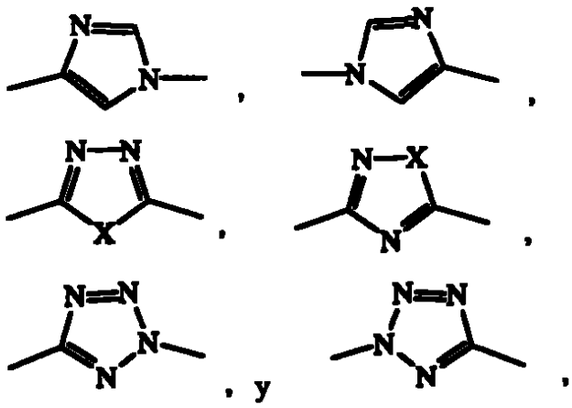
en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí;

en donde con cualquier grupo (alquil C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

Otro aspecto de esta invención es el compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH, y V se selecciona de los grupos:

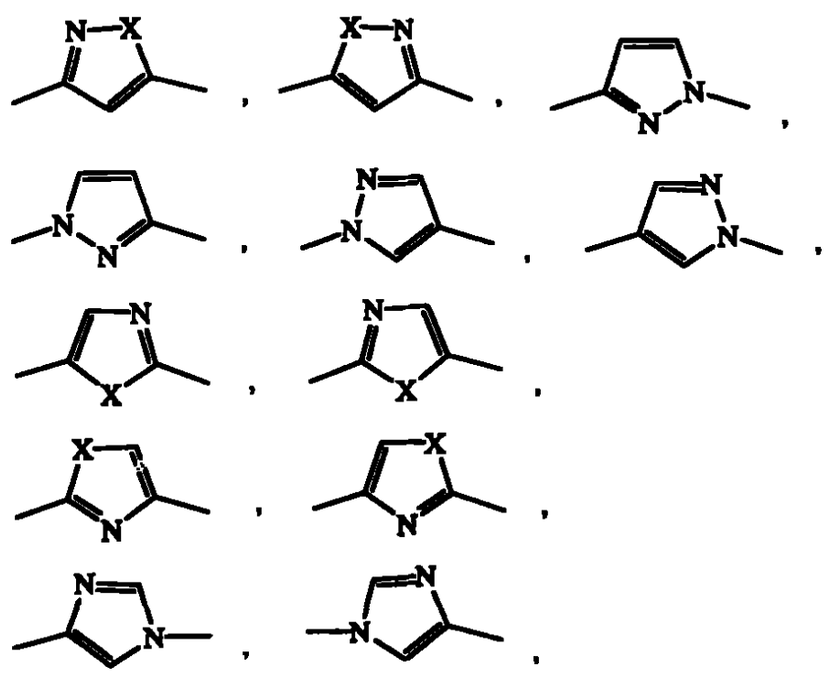


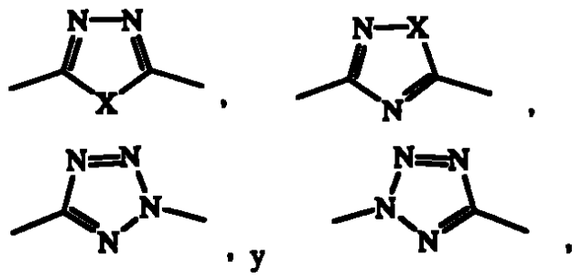


en donde X es O, S o N(H).

Otro aspecto de esta invención es el compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y Q es C≡C o $N(R^6)C)O$).

Otro aspecto de esta invención es el compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y Q se selecciona entre:





en donde X es O, S o N(H).

Otro aspecto de esta invención es el compuesto de Fórmula Ia, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

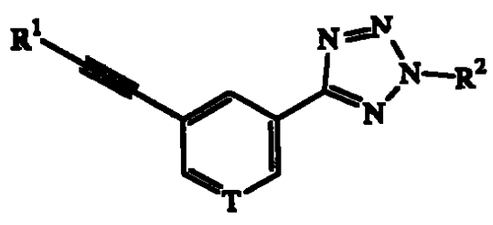
Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

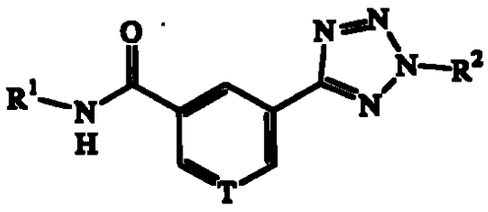
en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

Otro aspecto de esta invención es el compuesto de Fórmula Ia de Fórmulas IIa, III, IV, V, VI, VII u VIII

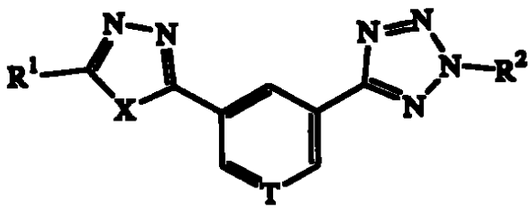


IIa

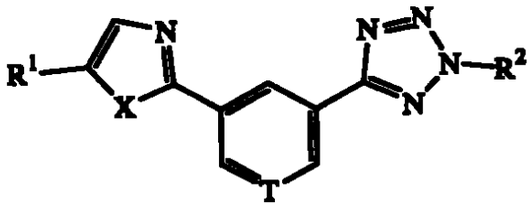
163



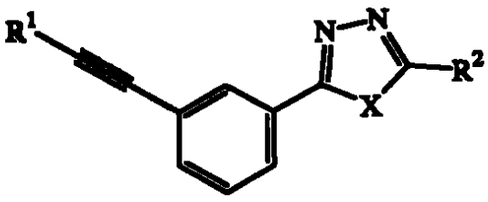
III



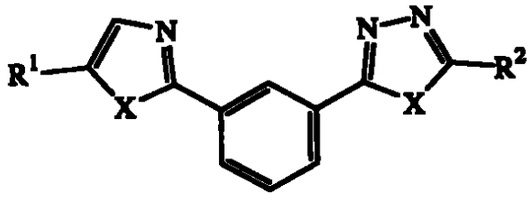
IV



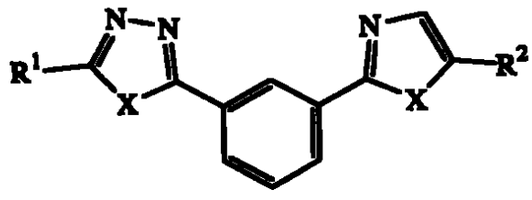
V



VI



VII



VIII

164

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en las que T es CH o N, X es O, S o N(H), y cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

Otro aspecto de esta invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre:

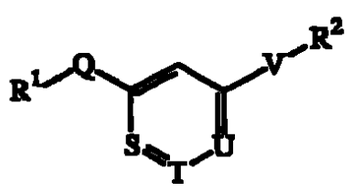
Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)tiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico (B5); y

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención proporciona compuestos definidos por la Fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que R^1, Q, S, T, U, V y R^2 son como se han definido anteriormente.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona métodos para inhibir una enzima MMP-13 en un animal, que comprende administrar al animal un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por una enzima MMP-13 en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea a solas o en una composición farmacéutica.

La invención también proporciona métodos para tratar enfermedades tales como cardiopatías, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide, artritis distinta de la osteoartritis o de la artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardiaca, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades periodontales, soriasis, aterosclerosis y osteoporosis en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea a solas o en una composición farmacéutica.

La invención también proporciona combinaciones, que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con otro componente farmacéuticamente activo como se ha descrito.

Como se ha indicado anteriormente, los grupos de Fórmula I incluyen grupos "alquilo C_1-C_6". Los grupos alquilo C_1-C_6 son cadenas carbonadas lineales o ramificadas que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2,2-dimetiletilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 2,2-dimetilpropilo y 1-hexilo.

La frase "alquilo C_1-C_6 sustituido" significa un grupo alquilo C_1-C_6 como se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados in-

dependientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo C_1-C_6 sustituidos incluyen CH_2OH, CF_2OH, $CH_2C(CH_3)_2CO_2CH_3$, CF_3, $C(O)CF_3$, $C(O)$-CH_3, $(CH_2)_4$-S-CH_3, $CH(CO_2H)CH_2C(O)NMe_2$, $(CH_2)_5NH$-$C(O)$-NH_2, CH_2-CH_2-$C(H)$-(4-fluorofenilo), $CH(OCH_3)CH_2CH_3$, $CH_2SO_2NH_2$ y $CH(CH_3)CH_2CH_2OC(O)CH_3$.

El término "alquenilo C_2-C_6" significa un grupo hidrocarbonado sin sustituir, lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 dobles enlaces carbono-carbono, e incluye grupos alenilo. Ejemplos típicos de grupos alquenilo C_2-C_6 incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-3-ilo, 2-penten-2-ilo y 1-hexen-6-ilo.

La frase "alquenilo C_2-C_6 sustituido" significa un alquenilo C_2-C_6 como se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de grupos alquenilo C_2-C_6 sustituidos incluyen $C(H)$=$C(H)CH_2OH$, CH=CF_2, $CH_2C(H)$=$C(H)$-$(CH_2)_2CF_2OH$, $CH_2C(=CH_2)CO_2CH_3$, $C(H)$=$C(H)$-CF_3, CH_2-CH_2-$C(H)$=$C(H)$-$C(O)$-CH_3, $C(H)$=$C(CH_3)$-SCH_3, $C(H)$=$C(H)$-$C(H)$=$C(CH_3)$-CO_2Me y $C(H)$=C=$C(H)OC(O)CH_3$.

El término "alquinilo C_2-C_6" significa un grupo hidrocarbonado sin sustituir, lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos típicos de grupos alquinilo C_2-C_6 incluyen etenilo, 1-propin-1-ilo, 1-propin-3-ilo, 1-butin-3-ilo, 2-pentin-1-ilo y 1-hexin-6-ilo.

La frase "alquinilo C_2-C_6 sustituido" significa un alquinilo C_2-C_6 como se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de grupos alquinilo C_2-C_6 sustituidos incluyen C≡CCH_2OH, C≡CF, CH_2C≡C-$(CH_2)_2CF_2OH$, C≡C-$CH_2CO_2CH_3$, CH_2C≡C-CF_3, CH_2-CH_2-C≡C-$C(O)$-CH_3, C≡C-S-CH_3 y O≡C-$C(O)OC(O)CH_3$.

El término "cicloalquilo C_3-C_6" significa un grupo hidrocarbonado cíclico sin sustituir que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cicloalquilo C_3-C_6 pueden contener opcionalmente un doble enlace carbono-carbono. El grupo cicloalquilo C_3-C_6 incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-4-ilo y ciclohexilo.

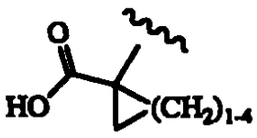
La frase "cicloalquilo C_3-C_6 sustituido" significa un cicloalquilo C_3-C_6 como se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo C_3-C_6 sustituidos incluyen 1-hidroxiciclopropilo, ciclobutanon-3-ilo, 3-(3-fenilureido)-

ciclopent-1-ilo y 4-carboxiciclohexilo.

La frase "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" significa un grupo cíclico saturado sin sustituir que tiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí. Opcionalmente, un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros puede contener un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos de 3 a 6 miembros incluyen aziridin-1-ilo, 1-oxaciclobutan-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, 2-tiaciclohex-1-ilo, 2-oxo-2-tiaciclohex-1-ilo, 2,2-dioxo-2-tiaciclohex-1-ilo y 4-metilpiperazin-2-ilo.

La frase "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido" significa un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros como se ha definido anteriormente, que está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos de 3 a 6 miembros sustituidos incluyen 2-hidroxiaziridin-1-ilo, 3-oxo-1-oxaciclobutan-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-ilo, 3-carboximorfolin-4-ilo y 1-ciclopropil-4-metilpiperazin-2-ilo.

El término "HO-C(=O)-(cicloalquilen-1-ilo C_3-C_6)" significa un grupo radical de fórmula (A)



(A)

El término "alquilenilo C_1-C_6" significa un dirradical hidrocarbonado saturado que es lineal o ramificado y tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilenilo C_1-C_6 con 2 a 6 átomos de carbono puede contener opcionalmente un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos ilustrativos de alquilenilo C_1-C_6 incluyen CH_2, CH_2CH_2, $C(CH_3)H$, $C(H)(CH_3)CH_2CH$ y $CH_2C(H)=C(H)CH_2$. Análogamente, alquilenilo C_1-C_3 significa un dirradical hidrocarbonado saturado que es lineal o ramificado y tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

La frase "cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6)" significa un cicloalquilo C_3-

C_6, como se ha definido anteriormente, unido a través de un alquilenilo C_1-C_6, como se ha definido anteriormente.

La frase "cicloalquil C_3-C_6-(alquilenil C_1-C_6)-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido" significa un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido, como se ha definido anteriormente, unido a través de alquilenilo C_1-C_6, como se ha definido anteriormente.

La frase "heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6)" significa un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, como se ha definido anteriormente, unido a través de un alquilenilo C_1-C_6, como se ha definido anteriormente.

La frase "heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido" significa un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido, como se ha definido anteriormente, unido a través de un alquilenilo C_1-C_6, como se ha definido anteriormente.

La frase "fenil-(alquilenilo C_1-C_6)" significa un grupo fenilo unido a través de un dirradical alquilenilo C_1-C_6, en donde alquilenilo C_1-C_6 es como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de fenil-(alquilenilo C_1-C_6) incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-fenilprop-1-ilo y 3-fenilpentilo.

La frase "fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido" significa un fenil-(alquilenilo C_1-C_6) como se ha definido anteriormente, que está sustituido en fenilo y/o alquilenilo C_1-C_6 con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido incluyen 4-fluorofenil-metilo, 2-(4-carboxifenil)etilo, 1-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxopropilo y 1-fenil-5,5-difluoropentilo.

El término "naftilo" incluye 1-naftilo y 2-naftilo.

La frase "naftil-(alquilenilo C_1-C_6)" significa un grupo naftilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un dirradical alquilenilo C_1-C_6, en donde alquilenilo C_1-C_6 es como se ha definido anteriormente. Ejemplos ilustrativos de naftil-(alquilenilo C_1-C_6) incluyen naft-1-ilmetilo, 2-(naft-1-il)etilo y 3-(naft-2-il)-1-pentilo.

La frase "naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido" significa un naftil-(alquilenilo C_1-C_6) como se ha definido anteriormente, que está sustituido en naftilo y/o alquilenilo C_1-C_6 con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior. Ejemplos ilustrativos de fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido incluyen 4-fluoro(naft-1-il)-metilo, 2-(4-carboxi(naft-1-il))etilo, 1-(2,4-dimetoxi(naft-1-il))-2-oxopropilo y 1-(naft-2-il)-5,5-difluoropentilo.

La frase "heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros" significa un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, un heteroarilo bicíclico 6,5-condensado de 9 miembros o un heteroarilo bicíclico 6,6-condensado de 10 miembros, que tienen átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde al menos uno de los 2 anillos condensados es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí, que son como se definen a continuación:

(i) La frase "heteroarilo monocíclico de 5 miembros" significa un grupo de anillo aromático monocíclico de 5 miembros, como se ha definido anteriormente, que tiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N. Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo monocíclico de 5 miembros incluyen tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirrol-1-ilo, imidazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo y pirazol-3-ilo;

(ii) La frase "heteroarilo monocíclico de 6 miembros" significa un grupo de anillo aromático monocíclico de 6 miembros, como se ha definido anteriormente, que tiene átomos de carbono y 1 o 2 N. Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo monocíclico de 6 miembros incluyen piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo y pirazin-2-ilo;

(iii) La frase "heteroarilo bicíclico 6,5-condensado de 9 miembros" significa un grupo de anillo bicíclico condensado aromático de 9 miembros, como se ha definido anteriormente, que tiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 H, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N. Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros incluyen indol-2-ilo, indol-6-ilo, isoindol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-1-ilo, benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiofen-5-ilo, benzofuran-3-ilo e indan-1-ilo; y

(iv) La frase "heteroarilo bicíclico 6,5-condensado de 10 miembros" significa un grupo de anillo bicíclico condensado aromático de 10 miembros, como se ha definido anteriormente, que tiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 H, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N. Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo bicíclico condensado, de 10 miembros, incluyen quinolin-2-ilo, isoquinolin-7-ilo y

benzopirimidin-2-ilo.

La frase "heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido" significa un heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros, como se ha definido anteriormente, que está sustituido en un átomo de carbono (CH) y/o un átomo de nitrógeno [N(H)] en el caso de heteroarilo de 5, 9 y 10 miembros, con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista anterior.

Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros sustituidos incluyen 2-hidroxioxazol-4-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1-propilpirrol-2-ilo, 1-acetilpirazol-4-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo y 2-hexiltetrazol-5-ilo.

Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros sustituidos incluyen 4-acetilpiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 5-carboxipirimidin-2-ilo, 6-terc-butilpiridazin-4-ilo, 5-hidroximetilpirazin-2-ilo y 1H-piridin-4-ona-1-ilo.

Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo bicíclico condensado de 9 miembros sustituido incluyen 3-(2-aminometil)indol-2-ilo, 2-carboxiindol-6-ilo, 1-(metanosulfonil)isoindol-2-ilo, 5-trifluorometil-6,7-difluoro-4-hidroximetilbencimidazol-2-ilo, 4-(3-metilureido)-2-cianobencimidazol-1-ilo, 1-metilbencimidazol-6-ilo, 1-acetilbenzotriazol-7-ilo, 1-metanosulfonilindol-3-ilo, 1-ciano-6-azaindol-5-ilo y 1-(2,6-diclorofenilmetil)-benzopirazol-3-ilo.

Ejemplos ilustrativos de un heteroarilo bicíclico condensado de 10 miembros sustituido incluyen 5,7-dicloroquinolin-2-ilo, éster etílico de ácido isoquinolin-7-ilcarboxílico y 3-bromobenzopirimidin-2-ilo.

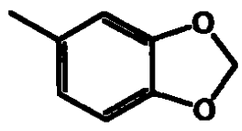
La frase "heteroarilenilo de 5 miembros" significa un grupo dirradicálico de anillo aromático monocíclico de 5 miembros, que tiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N. Opcionalmente, heteroarilenilo puede estar sin sustituir o sustituido en un átomo de carbono (CH) o un átomo de nitrógeno [N(H)] con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo. Ejemplos ilustrativos de un heteroarilenilo de 5 miembros incluyen tiofen-2,5-diilo, furan-2,3-diilo, pirrol-1,3-diilo, imidazol-1,4-diilo, tetrazol-2,5-diilo, tetrazol-1,5-diilo, oxadiazol-3,5-diilo, tiazol-2,4-diilo y pirazol-1,3-diilo.

Los sustituyentes preferidos para fenilo sustituido, naftilo sustituido (es decir,

1-naftilo sustituido o 2-naftilo sustituido) y los sustituyentes preferidos en átomos de carbono para heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido, heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido y heteroarilo bicíclico condensado de 9 o 10 miembros sustituido son alquilo C_1-C_4, halo, OH, O-alquilo C_1-C_4, oxo ("=O"), 1,2-metilendioxi, CN, NO_2, N_3, NH_2, $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $OC(O)$-alquilo C_1-C_4, C(O)-H, CO_2H, CO_2-(alquilo C_1-C_4), C(O)-N(H)OH, $C(O)NH_2$, C(O)NHMe, $C(O)N(Me)_2$, $NHC(O)CH_3$, $N(H)C(O)NH_2$, SH, S-alquilo C_1-C_4, C≡CH, C(=NOH)-H, C(=NOH)-CH_3, CH_2OH, CH_2NH_2, $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, C(H)F-OH, CF_2-OH, $S(O)_2N(H)CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, S(O)-CH_3, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CF_3$ o $NHS(O)_2CH_3$.

Los sustituyentes especialmente preferidos son 1,2-metilendioxi, metoxi, etoxi, -O-C(O)CH_3, carboxi, carbometoxi y carboetoxi.

El término "1,2-metilendioxi" significa el grupo dirradical -O-CH_2-O-, en donde el sustituyente 1,2-metilendioxi está unido a átomos de carbono adyacentes del grupo que está sustituido para formar un anillo de 5 miembros. Ejemplos ilustrativos de grupos sustituidos con 1,2-metilendioxi incluyen 1,3-benzoxazol-5-ilo de fórmula B



B

que es un grupo fenilo sustituido con 1,2-metilendioxi.

Un grupo bicíclico condensado es un grupo en donde dos sistemas de anillos comparten dos, y solamente dos, átomos.

Se apreciará que los grupos heteroarilo o heterocicloalquilo no pueden contener dos átomos de anillo unidos entre sí que sean átomos de oxígeno y/o azufre.

El término "oxo" significa =O. Oxo está unido a un átomo de carbono, salvo indicación en contrario. Oxo, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma un grupo carbonilo (es decir, C=O).

El término "heteroátomo" incluye O, S, S(O), $S(O)_2$, N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6).

El término "halo" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "amino" significa NH_2.

La frase "dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2", significa átomos de carbono que comprenden un doble enlace carbono-carbono que es capaz de estar sustituido en cada átomo de carbono, en donde el doble enlace carbono-carbono está contenido en un grupo heterocíclico o carbocíclico, cíclico o acíclico, aromático o no aromático.

La frase "amina orgánica terciaria" significa un grupo nitrógeno trisustituido en donde los 3 sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre alquilo C_1-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, bencilo, o en donde dos de los sustituyentes se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y átomos de carbono, y el tercer sustituyente se selecciona entre alquilo C_1-C_{12} y bencilo, o en donde los tres sustituyentes se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo bicíclico de 7 a 12 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y átomos de carbono, y opcionalmente un doble enlace C=N cuando están presentes 2 átomos de nitrógeno. Ejemplos ilustrativos de una amina orgánica terciaria incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, bencildietilamina, diciclohexilmetilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.]octano (TED) y 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno.

La frase "composición farmacéutica" significa un composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.

El término "mezclado" y la frase "en mezcla" son sinónimos y significan un estado de permanecer en mezcla homogénea o heterogénea. Se prefiere una mezcla homogénea.

El término "paciente" significa un mamífero. Los pacientes preferidos son seres humanos, gatos, perros, vacas, caballos, cerdos y ovejas.

El término "animal" significa un mamífero, como se ha definido anteriormente. Los animales preferidos incluyen seres humanos, gatos, perros, caballos, cerdos, ovejas, vacas, monos, ratas, ratones, cobayas y conejos.

El término "mamífero" incluye seres humanos, animales de compañía tales como gatos y perros, primates tales como monos y chimpancés, y animales de ganado, tales como caballos, vacas, cerdos y ovejas.

La frase "animales de ganado" tal como se utiliza aquí, se refiere a cuadrúpe-

dos domesticados, e incluye los que se crían para carne y diversos subproductos, p.ej., un animal bovino incluye ganado vacuno y otros miembros del género Bos, un animal porcino incluye los cerdos domésticos y otros miembros de la familia del género Sus, un animal ovino incluye las ovejas y otros miembros del género Ovis, cabras domésticas y otros miembros del género Capra; cuadrúpedos domesticados que se crían para tareas especializadas tales como bestia de carga, p.ej., un animal equino que incluye caballos domésticos y otros miembros de la familia Equidae, género Equus, o como animales de búsqueda y vigilancia, p.ej., un animal canino que incluye perros domésticos y otros miembros del género Canis; y cuadrúpedos domesticados que se crían principalmente para fines recreativos, p.ej., los miembros de Equus y Canis, así como animales felinos incluidos los gatos domésticos y otros miembros de la familia Felidae, género Felis.

La frase "cantidad eficaz anticancerosa" significa una cantidad del compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus tautómeros, suficiente para inhibir, detener o causar la regresión del cáncer que se está tratando en un paciente particular o en una población de pacientes. Por ejemplo, en seres humanos u otros mamíferos, se puede determinar experimentalmente una cantidad eficaz anticancerosa en un marco clínico o de laboratorio, o puede ser la cantidad requerida por las normas de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente, para el cáncer particular y el paciente que se esté tratando.

La frase "cantidad eficaz antiartrítica" significa una cantidad del compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus tautómeros, suficiente para inhibir, detener o causar la regresión de la artritis que se está tratando en un paciente particular o en una población de pacientes. Por ejemplo, en seres humanos u otros mamíferos, se puede determinar experimentalmente una cantidad eficaz antiartrítica en un marco clínico o de laboratorio, o puede ser la cantidad requerida por las normas de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente, para la artritis particular y el paciente que se esté tratando.

La frase "cantidad inhibidora de MMP-13" significa una cantidad del compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus tautómeros, suficiente para inhibir una enzima metaloproteinasa-13 de la matriz, incluida una de sus formas truncadas, incluido uno de sus dominios catalíticos, en un animal

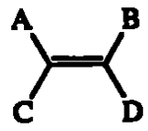
particular o en una población de animales. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, se puede determinar experimentalmente una cantidad inhibidora de MMP-13 en un marco clínico o de laboratorio, o puede ser la cantidad requerida por las normas de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, o una agencia extranjera equivalente, para la enzima MMP-13 particular y el paciente que se esté tratando.

Se apreciará que la determinación de las formas de dosificación, cantidades de dosificación y rutas de administración convenientes, está dentro del nivel de experiencia corriente en las ciencias farmacéutica y médica, y se describen a continuación.

Las frases "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" son sinónimas y significan una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos, suficiente para efectuar una mejora de la enfermedad que se está tratando cuando se administra a un paciente que padece una enfermedad que está mediada por MMP-13 y opcionalmente de 0 a 12 enzimas MMP adicionales.

El término "tautómero" significa una forma del compuesto de la invención que existe en un estado de equilibrio con una forma isómera del compuesto de la invención, en donde el compuesto de la invención es capaz de reaccionar de acuerdo con cualquiera de las formas en virtud de la capacidad de las formas de interconvertirse por isomerización *in situ*, incluida una mezcla de reacción, un ensayo biológico *in vitro* o *in vivo*.

El término "(*E*)" significa "entgegen" y designa que la conformación en torno al doble enlace al que se refiere el término es la conformación que tiene los dos grupos sustituyentes de mayor rango, lo que se determina según el sistema de rangos de Cahn-Ingold-Prelog, en lados opuestos del doble enlace. Un doble enlace (*E*) se ilustra a continuación por el compuesto de Fórmula (W)

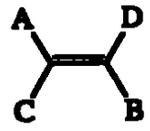


(W)

, en donde los dos sustituyentes de mayor rango son los grupos A y D.

El término "(*Z*)" significa "zusammen" y designa que la conformación en torno al doble enlace al que se refiere el término es la conformación que tiene los dos grupos sustituyentes de mayor rango, lo que se determina según el sistema de rangos de Chan-

Ingold-Prelog, en el mismo lado del doble enlace. Un doble enlace (*Z*) se ilustra a continuación por el compuesto de Fórmula (X).



(X)

, en donde los dos sustituyentes de mayor rango son los grupos A y D.

Se apreciará que el sitio S1' de MMP-13 se pensaba anteriormente que era un canal aproximadamente lineal que contenía una abertura en la parte superior que permitía que una cadena lateral de aminoácido de una molécula de sustrato entrara durante la unión, y se cerraba en la parte inferior. La solicitante ha descubierto que el sitio S1' está compuesto en realidad por un canal S1' conectado angularmente a un bolsillo descubierto ahora, que la solicitante denomina sitio S1". El sitio S1" está abierto al disolvente por su parte inferior, que puede exponer un grupo funcional de los compuestos de la invención de la solicitante al disolvente. Para fines ilustrativos, el sitio S1' de la enzima MMP-13 puede pensarse ahora que es como un calcetín con un agujero en la punta, en donde el canal de S1' es la región que se extiende desde aproximadamente la abertura hasta el tobillo, y el sitio S1" es la región del pie que se extiende desde debajo del tobillo, región del pie que está conectada angularmente a la región del tobillo.

De modo más particular, el canal S1' es una parte específica del sitio S1' y está formada en gran parte por Leu218, Val219, His 222 y por los restos desde Leu239 a Tyr244. El sitio de unión a S1" que se ha descubierto recientemente está definido por los restos desde Tyr246 a Pro255. El sitio S1" contiene al menos dos donadores de enlaces de hidrógeno y grupos aromáticos que interactúan con un compuesto de la invención.

Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, los autores de la invención creen que el sitio S1" podría ser un sitio de reconocimiento para colágeno de triple hélice, el sustrato natural para MMP-13. Es posible que la conformación del sitio S1" se modifique solamente cuando un compuesto apropiado se une a MMP-13, interfiriendo por ello con el proceso de reconocimiento de colágeno. Este patrón de unión descubierto ahora ofrece la posibilidad de mayor selectividad de la que se puede conseguir con el patrón de unión de inhibidores selectivos de MMP-13 conocidos, en donde el patrón de

unión conocido requiere ligación del átomo de zinc catalítico en el sitio activo y ocupación del canal S1', pero no del sitio S1".

El término "Thour245" significa treonina 245 de una enzima MMP-13.

El término "Thour247" significa treonina 247 de una enzima MMP-13.

El término "Met253" significa metionina 253 de una enzima MMP-13.

El término "His251" significa histidina 251 de una enzima MMP-13.

Se apreciará que las mataloproteinasas de la matriz incluyen, pero sin limitarse a ellas, las siguientes enzimas:

MMP-1, también conocida como colagenasa intersticial, colagenasa-1 o colagenasa de tipo fibroblasto;

MMP-2, también conocida como gelatinasa A o colagenasa de Tipo IV de 72 kDa;

MMP-3, también conocida como estromelisina o estromelisina-1;

MMP-7, también conocida como matrilisina o PUMP-1;

MMP-8, también conocida como colagenasa-2, colagenasa de neutrófilos o colagenasa de tipo polimorfonuclear ("tipo PMN");

MMP-9, también conocida como gelatinasa B o colagenasa de Tipo IV de 92 kDa;

MMP-10, también conocida como estromelisina-2;

MMP-11, también conocida como estromelisina-3;

MMP-12, también conocida como metaloelastasa;

MMP-13, también conocida como colagenasa-3;

MMP-14, también conocida como 1-MMP de tipo membrana ("MT") o MT1-MMP;

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.

Otras MMP conocidas incluyen MMP-26 (matrilisina-2).

Para los fines de esta invención, el término "artritis", que es sinónimo de la frase "enfermedad artrítica", incluye osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad dege-

nerativa de las articulaciones, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil y artritis soriática. Un inhibidor alostérico de MMP-13 que tiene un efecto anti-artrítico es un compuesto como se ha definido anteriormente que inhibe el progreso, evita el progreso adicional o invierte el progreso, de forma parcial o total, de uno cualquiera o más síntomas de una cualquiera de las enfermedades artríticas y trastornos artríticos listados anteriormente.

El término "CI_{50}" significa la concentración de un compuesto, expresada habitualmente como micromolar o nanomolar, requerida para inhibir una actividad catalítica de la enzima en 50%.

El término "DE_{40}" significa la concentración de un compuesto, expresada habitualmente como micromolar o nanomolar, requerida para tratar una enfermedad en aproximadamente 40% de un grupo de pacientes.

El término "DE_{30}" significa la concentración de un compuesto, expresada habitualmente como micromolar o nanomolar, requerida para tratar una enfermedad en 30% de un grupo de pacientes.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.

El término "mezclado" y la frase "en mezcla" son sinónimos y significan un estado de permanecer en mezcla homogénea o heterogénea. Se prefiere una mezcla homogénea.

Como se utiliza aquí, la frase "daño en el cartílago" significa un trastorno del cartílago hialino y del hueso subcondrial caracterizado por hipertrofia de tejidos en y alrededor de las articulaciones implicadas, que puede estar acompañada o no de un deterioro de la superficie del cartílago hialino.

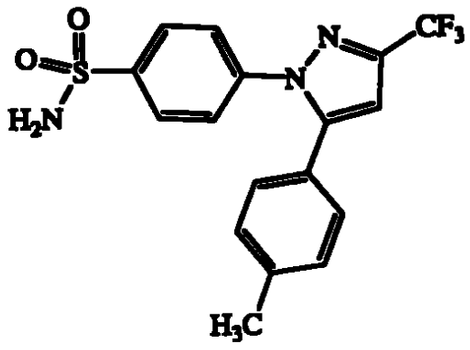
El término "tratamiento", que se refiere a los términos "tratar" y "tratado", significa la administración de una combinación de la invención como se ha definido anteriormente que inhibe el progreso, evita el progreso adicional o invierte el progreso, de forma parcial o total, de uno cualquiera o más síntomas de una cualquiera de las enfermedades y trastornos listados anteriormente.

La frase "compuesto de la invención" significa un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente.

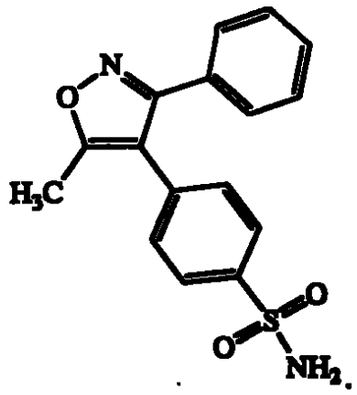
El término "no tóxico" significa que la dosis eficaz es 10 o más veces mayor

que la dosis a la que se observa un efecto tóxico en 10% o más de una población de pacientes.

El término "celecoxib" significa el compuesto denominado 4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida. Celecoxib es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 ("COX-2") aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y Poliposis familiar adenomatosa. Celecoxib se comercializa con el nombre comercial "Celebrex". Celecoxib se encuentra actualmente en fase de experimentación clínica para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de pulmón quimiopreventivo y en dolor post-operatorio, y está registrado para el tratamiento de dismenorrea. Celecoxib tiene la estructura dibujada a continuación:



El término "valdecoxib" significa el compuesto denominado 4-(5-metil-3-fenil)-4-isoxazolil)bencenosulfonamida. Valdecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 que ha sido aprobado por la FDA para tratar osteoartritis, artritis reumatoide, dismenorrea y dolor en general, y se comercializa con el nombre comercial "Bextra". Valdecoxib se encuentra en experimentación clínica para el tratamiento de migraña. Valdecoxib tiene la estructura dibujada a continuación:



Se apreciará que COX-2 también se conoce como prostaglandina-sintasa 2 y prostaglandina-PGH_2-sintasa.

Un inhibidor selectivo de COX-2 significa compuestos que inhiben COX-2 selectivamente frente a COX-1 de manera que el cociente de CI_{50} para un compuesto con COX-1 dividido por un cociente de CI_{50} para el compuesto con COX-2 es mayor o igual que 5, en donde los cocientes se determinan en uno o más ensayos. Lo único que se necesita para determinar si un compuesto es un inhibidor selectivo de COX-2 es ensayar un compuesto en uno de diversos ensayos bien conocidos en la técnica.

El término "AINES" es un acrónimo para la frase "fármaco anti-inflamatorio no esteroidal", que significa cualquier compuesto que inhibe ciclooxigenasa-1 ("COX-1") y ciclooxigenasa-2. La mayoría de los AINES caen dentro de una de las siguientes cinco clases estructurales: (1) derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, naprosin, diclofenaco y cetoprofeno; (2) derivados de ácido acético, tales como tolmetin y sulindaco, (3) derivados de ácido fenámico, tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico, tales como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicames, tales como piroxim, peroxicam, sudoxicam e isoxicam. Otros AINES útiles incluyen aspirina, acetominofeno, indometacina y fenilbutazona. Los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 que se han descrito anteriormente también se pueden considerar como AINES.

El término "fármacos", que es sinónimo de las frases "componentes activos", "compuestos activos" e "ingredientes activos", incluye celecoxib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, valdecoxib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor alostérico de MMP-13, y puede incluir además uno o dos de los

demás agentes terapéuticos descritos anteriormente.

Se apreciará que en el Compendio de la invención anterior, el término "Realización" se refiere a un aspecto de esta invención. Las Realizaciones en el Compendio de la invención se han numerado para facilitar su referencia.

Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus tautómeros, incluyen compuestos que son compuestos de la invención. Un inhibidor alostérico de MMP-13 es cualquier compuesto de Fórmula I que se une alostéricamente en el sitio S1' de la enzima MMP-13, incluido el canal S1', y un sitio S1" recientemente descubierto, sin ligar, coordinar o fijar el zinc catalítico de MMP-13.

Un compuesto de la invención que es un inhibidor alostérico de MMP-13 puede ser fácilmente identificado por los expertos en las ciencias farmacéuticas o médicas sometiendo a ensayo un compuesto de prueba alquínico en busca de inhibición de MMP-13 como se describe más adelante en los Métodos biológicos 1 o 2, y en cuanto a la inhibición alostérica de MMP-13 ensayando el compuesto de prueba de la invención en cuanto a la inhibición de MMP-13 en presencia de un inhibidor para el zinc catalítico de MMP-13 como se describe más adelante en los Métodos biológicos 3 o 4.

Además, un compuesto de la invención con efecto anti-inflamatorio, analgésico, anti-artrítico o inhibidor del daño en los cartílagos, o cualquier combinación de estos efectos, puede ser fácilmente identificado por los expertos en las ciencias farmacéutica y médica sometiendo a ensayo el compuesto de la invención en diversos ensayos bien conocidos para determinar los efectos del compuesto de la invención sobre el daño en los cartílagos sobre artritis, inflamación o dolor. Estos ensayos incluyen ensayos *in vitro* que utilizan muestras de cartílago y ensayos *in vivo* con animales enteros que miden la degradación de los cartílagos, la inhibición de la inflamación o el alivio del dolor.

Por ejemplo, con respecto a la estimación del daño en los cartílagos *in vitro*, se puede administrar una cantidad de un compuesto de la invención o vehículo de control con un agente que causa daño en los cartílagos, y los efectos inhibidores del daño en los cartílagos en ambos ensayos se estudian por examen macroscópico o examen histopatológico del cartílago, o por medición de marcadores biológicos de daño en los cartílagos tales como, por ejemplo, el contenido de proteoglicano o el contenido de hidroxiprolina. Además, se pueden realizar ensayos *in vivo* para determinar el daño en los cartílagos de la manera siguiente: se puede administrar una cantidad de un compuesto de la invención

o vehículo de control con un agente que causa daño al cartílago, a un animal, y se pueden evaluar los efectos del compuesto de la invención que se está ensayando sobre el cartílago en el animal por examen macroscópico o examen histopatológico del cartílago, por observación de los efectos en un modelo agudo sobre limitaciones funcionales de la articulación afectada que procede del daño en el cartílago, o por medición de marcadores biológicos del daño en el cartílago tales como, por ejemplo, el contenido de proteoglicano o el contenido de hidroxiprolina.

A continuación se describen varios métodos para identificar un compuesto de la invención con propiedades inhibidoras del daño en los cartílagos. La cantidad que se administra en el ensayo es dependiente del ensayo particular empleado, pero en cualquier caso no es mayor que la cantidad máxima bien conocida de un compuesto que puede ser acomodada eficazmente en un ensayo particular.

De modo similar, los compuestos de la invención que tienen propiedades que alivian el dolor se pueden identificar utilizando uno cualquiera de diversos modelos experimentales de dolor *in vivo*.

También de modo similar, los compuestos de la invención que tienen propiedades anti-inflamatorias se pueden identificar utilizando uno cualquiera de diversos modelos experimentales de inflamación *in vivo*. Por ejemplo, para un ejemplo de modelo de inflamación, véase la Patente de Estados Unidos número 6.329.429, que se incorpora aquí como referencia.

También de modo similar, los compuestos de la invención que tienen propiedades anti-artríticas se pueden identificar utilizando uno cualquiera de diversos modelos experimentales de artritis *in vivo*. Por ejemplo, para un ejemplo de modelo de artritis, véase la Patente de Estados Unidos número 6.329.429.

Otras enfermedades y trastornos de los mamíferos que se pueden tratar por administración de una combinación de la invención ya sea a solas, o contenida en una composición farmacéutica como las que se definen más adelante, incluyen: fiebre (incluida fiebre reumática y fiebre asociada con la gripe y otras infecciones víricas), resfriado común, dismenorrea, dolores menstruales, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad por trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hepersensibilidad de contacto

alérgica, cáncer (tal como cáncer de tumor sólido incluido cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; enfermedades malignas hematopoyéticas incluidas leucemias y linfomas; enfermedad de Hodgkins; anemia aplásica, cáncer de piel y poliposis adenomatosa familiar), ulceración de tejidos, úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis, lesión gastrointestinal recurrente, hemorragia gastrointestinal, coagulación, anemia, sinovitis, gota, espondilitis anquilosante, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, aflojamiento de los implantes de las articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluida la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma de aorta (incluido aneurisma de aorta abdominal y aneurisma de aorta cerebral), periarteritis nodosa, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo encefálico, lesión de la médula espinal, neuralgia, trastornos neuro-degenerativos (agudos y crónicos), trastornos autoinmunes, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor (incluidos dolor lumbar y cervical, dolor de cabeza y dolor de muelas), gingivitis, angiopatía amiloidea cerebral, mejora nootrópica o cognostitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, conjuntivitis, curación anormal de heridas, esgunices o sobrecargas musculares o articulares, tendinitis, trastornos de la piel (tales como soriasis, eczema, escleroderma y dermatitis), miastenia gravis, polimiositis, miositis, bursitis, quemaduras, diabetes (incluidas las diabetes de tipo I y II, retinopatía, neuropatía y nefropatía diabéticas), invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, enfermedades por inmunodeficiencia (tales como SIDA en seres humanos y FLV, FIV en gatos), sepsis, parto prematuro, hipoprotrombinemia, hemofilia, tiroiditis, sarcoidosis, síndrome de Behcet, hipersensibilidad, enfermedad renal, infecciones Rickettsianas (tales como la enfermedad de Lyme, erliquiosis), enfermedades protozoicas (tales como malaria, giardia, coccidia), trastornos de la reproducción (preferiblemente en animales de ganado), epilepsia, convulsiones y choque séptico.

Otros aspectos de la presente invención son compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que son ≥10, ≥20, ≥50, ≥100 o ≥200 veces más potentes frente a MMP-13 que frente a al menos dos de cualquier otra enzima MMP o TACE.

Todavía otros aspectos de la presente invención son compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores selectivos de MMP-13 frente a 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de otras enzimas MMP, o frente a TACE y 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de otras enzimas MMP.

Se apreciará que la selectividad de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una característica multidimensional que incluye el número de otras enzimas MMP y TACE sobre las que está presente la selectividad hacia la inhibición de MMP-13 y el grado de selectividad de inhibición de MMP-13 sobre otra MMP particular o TACE, como se mide, por ejemplo, por la concentración micromolar CI_{50} del compuesto para la inhibición de la otra enzima MMP o TACE dividida por la concentración micromolar CI_{50} del compuesto para la inhibición de MMP-13.

Como se ha discutido anteriormente, un aspecto de la presente invención son nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima MMP-13. Un inhibidor selectivo de MMP-13, 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 de las enzimas metaloproteinasa 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 factor de necrosis tumoral alfa-convertasa ("TACE"). Un aspecto preferido de la presente invención son nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de MMP-13 frente a MMP-1.

La invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene una CI_{50} con cualquier enzima MMP que es menor o igual que 50 micromolar. Son preferidos los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen una CI_{50} con una MMP-13 humana de longitud completa ("hMMP-13FL") o un dominio catalítico de MMP-13 humana ("hMMP-13CD") que es menor o igual que 50 micromolar. Son más preferidos los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen una CI_{50} con MMP-13 humana de longitud completa ("h-MMP-13FL") o un dominio catalítico de MMP-13 humana ("h-MMP-13CD") que es menor o igual que 10 micromolar. Los ejemplos de métodos biológicos útiles para determinar CI_{50} para los compuestos de la invención con una MMP se describen más adelante en los Métodos biológicos 1 a 4. Cualquier compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, o cualquiera de sus formas, como se ha definido anteriormente, que no tenga efecto CI_{50} con cualquier enzima MMP que es menor o igual que 10 micromolar, está excluido de esta invención.

Algunos de los compuestos de la invención son capaces de formar además sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, incluidas, pero sin limitarse a ellas, sales de adición de ácido y/o bases. Las sales de adición de ácido se forman a partir de compuestos básicos de la invención, mientras que las sales de adición de bases se forman a partir de compuestos ácidos de la invención. Todas estas formas están dentro del alcance de los compuestos útiles en la invención.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la invención incluyen sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, y similares, así como sales no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono- y di-carboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Así, tales sales incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, malato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos tales como arginato y similares y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma. Sci., 1977;66:1).

Una sal de adición de ácido de un compuesto básico de la invención se prepara poniendo en contacto la forma de base libre del compuesto con una cantidad suficiente de un ácido deseado para producir una sal no tóxica de manera convencional. La forma de base libre del compuesto se puede regenerar poniendo en contacto la sal de adición de ácido así formada con una base, y aislando la forma de base libre del compuesto de manera convencional. Las formas de base libre de los compuestos preparadas de acuerdo con un procedimiento de la presente invención difieren algo de sus respectivas formas de sal de adición de ácido en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad,

estructura cristalina, higroscopia y similares, pero por lo demás las formas de base libre de los compuestos de la invención y sus respectivas formas de sal de adición de ácido son equivalentes para los fines de la presente invención.

Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable y no tóxica de un compuesto ácido de la invención se puede preparar poniendo en contacto la forma de ácido libre del compuesto con un catión metálico tal como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, o una amina, especialmente una amina orgánica. Ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen catión sodio (Na^+), catión potasio (K^+), catión magnesio (Mg^{2+}), catión calcio (Ca^{2+}) y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína (véase, por ejemplo, Berge, supra., 1977).

Una sal de adición de base de un compuesto ácido de la invención se puede preparar poniendo en contacto la forma de ácido libre del compuesto con una cantidad suficiente de una base deseada para producir la sal de manera convencional. La forma de ácido libre del compuesto se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal así formada con un ácido, y aislando el ácido libre del compuesto de manera convencional. Las formas de ácido libre de los compuestos de la invención difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad, estructura cristalina, higroscopia y similares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. Por lo general, las formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención poseen uno o más centros quirales, y cada centro puede existir en la configuración R o S. Un compuesto de la invención incluye cualquier forma diastereómera, enantiómera o epímera del compuesto, así como sus mezclas.

Además, ciertos compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos tales como los isómeros entgegen (E) y zusammen (Z) de grupos alquenilo 1,2-disustituidos o como isómeros *cis* y *trans* de grupos cíclicos disustituidos. Un compuesto de la invención incluye cualquier isómero cis, trans, syn, anti, entgegen (E) o

zusammen (Z) del compuesto, así como sus mezclas.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir como dos o más formas tautómeras. Las formas tautómeras de los compuestos de la invención pueden intercambiarse, por ejemplo, a través de enolización/desenolización, cambios 1,2-hidruro, 1,3-hidruro o 1,4-hidruro, y similares. Un compuesto de la invención incluye cualquier forma tautómera del compuesto, así como sus mezclas.

Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos alquenilo, que pueden existir como conformaciones entgegen o zusammen, en cuyo caso, todas sus formas geométricas, tanto entgegen como zusammen, *cis* y *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos cicloalquilo, que pueden estar sustituidos en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas sus formas geométricas, tanto *cis* como *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también incluyen los compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados anteriormente, salvo el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo los que incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semi-vida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos

marcados isotópicamente de los descritos anteriormente en esta invención se pueden preparar de modo general llevando a cabo los procedimientos incorporados como referencia anteriormente o descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que siguen, utilizando un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible en vez de un reactivo no marcado isotópicamente.

Todas las formas descritas anteriormente de un compuesto de la invención están incluidas en la frase "compuesto de la invención", un "compuesto de Fórmula I", un "compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables", o cualquier especie nombrada del mismo, salvo indicación que se excluyan específicamente de dichas terminologías.

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una serie diversa de enfermedades. Un experto en la técnica apreciará también que cuando se utilizan los compuestos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los compuestos de la invención se pueden combinar con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

Para el tratamiento de artritis reumatoide, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como inhibidores de TNF-α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF-α y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel®), dosis bajas de metotrexato, lefunimida, hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía oral o parenteral.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con agentes terapeúticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroidales clásicos (aquí en los sucesivo denominados AINES) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como etoricoxib y rofecoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y synvisc.

Esta invención se refiere también a un método o una composición farmacéutica para tratar procesos y enfermedades inflamatorias, que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero, incluido un ser humano, gato, animal de

ganado o perro, en donde dichos procesos y enfermedades inflamatorias se definen como antes y dicho compuesto inhibidor se utiliza en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos en las siguientes condiciones:

A.) cuando una articulación ha sido seriamente inflamada así como infectada al mismo tiempo por bacterias, hongos, protozoos y/o virus, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos y/o antivíricos;

B.) cuando se desea un tratamiento múltiple de dolor e inflamación, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados, independientemente, del grupo formado esencialmente por:

(1) AINES;

(2) antagonistas del receptor H_1;

(3) antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de quinina;

(4) inhibidores de prostaglandina seleccionados del grupo formado por antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE;

(5) inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2);

(6) inhibidores de 5, 12 y 15-lipoxigenasa;

(7) inhibidores de leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4;

(8) antagonistas del receptor PAF;

(9) oro en forma de un grupo aurotio junto con uno o más grupos hidrófilos;

(10) agentes inmunosupresores seleccionados del grupo formado por ciclosporina, azatioprina y metotrexato;

(11) glucocorticoides anti-inflamatorios;

(12) penicilamina;

(13) hidroxicloroquina;

(14) agentes anti-gotosos incluida colquicina; inhibidores de xantina-oxidasa incluido alopurinol; y agentes uricosúricos seleccionados entre probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona;

C.) cuando se están tratando mamíferos ancianos de enfermedades, síndromes y síntomas que se encuentran en mamíferos geriátricos, dicho compuesto inhibidor se administra en combinación con uno o más miembros seleccionados, indepen-

dientemente, del grupo formado esencialmente por:

(1) fármacos cognitivos que contrarrestan la pérdida e insuficiencia de memoria;

(2) fármacos anti-hipertensores y otros fármacos cardiovasculares destinados a contrarrestar las consecuencias de aterosclerosis, hipertensión, isquemia de miocardio, angina, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio, seleccionados del grupo formado por:

a. diuréticos;

b. vasodilatadores;

c. antagonistas del receptor β-adrenérgico;

d. inhibidores de la enzima que convierte angiotensina-II (inhibidores de ECA), a solas u opcionalmente junto con inhibidores de endopeptidasa neutra;

e. antagonistas del receptor de angiotensina-II;

f. inhibidores de renina;

g. bloqueantes de los canales de calcio;

h. agentes simpatolíticos;

i. agonistas α_2-adrenérgicos;

j. antagonistas del receptor α-adrenérgico; y

k. inhibidores de HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos);

(3) agentes antineoplásicos seleccionados entre:

a. fármacos antimitóticos seleccionados entre:

i. alcaloides de *Catharanthus* seleccionados entre:

[1] vinblastina y

[2] vincristina;

(4) secretagogos de la hormona del crecimiento;

(5) analgésicos fuertes;

(6) anestésicos locales y sistémicos; y

(7) antagonistas del receptor H_2, inhibidores de la bomba de protones y otros agentes gastroprotectores.

El ingrediente activo de la presente invención se puede administrar en combinación con inhibidores de otros mediadores de la inflamación, que comprenden uno o más miembros seleccionados del grupo formado esencialmente por las clases de tales

inhibidores y ejemplos de las mismas que incluyen, inhibidores de metaloproteinasa de la matriz, inhibidores de agrecanasa, inhibidores de TACE, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores del procesamiento y la liberación de IL-1, ILra, antagonistas del receptor H_1; antagonistas de los receptores B_1 y B_2 de quinina; inhibidores de prostaglandina tales como antagonistas de los receptores PGD, PGF, PGI_2 y PGE; inhibidores de tromboxano A_2 (TXA_2); inhibidores de 5 y 12-lipoxigenasa; inhibidores de leucotrienos LTC_4, LTD_4/LTE_4 y LTB_4; antagonistas del receptor PAF; oro en forma de un grupo aurotio junto con varios grupos hidrófilos; agentes inmunosupresores, p.ej., ciclosporina, azatioprina y metotrexato; glucocorticoides anti-inflamatorios; penicilamina; hidroxicloroquina; agentes anti-gotosos, p.ej., colquicina, inhibidores de xantina-oxidasa, p.ej., alopurinol y agentes uricosúricos, p.ej., probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes anticancerosos tales como endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotero y alcaloides, tales como vincristina y antimetabolitos tales como metotrexato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con anti-hipertensores y otros fármacos cardiovasculares destinados a contrarrestar las consecuencias de la aterosclerosis, incluida hipertensión, isquemia de miocardio, incluida angina, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio, seleccionados de vasodilatadores tales como hidralazina, antagonistas del receptor β-adrenérgico tales como propranolol, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina, agonistas α_2-adrenérgicos tales como clonidina, antagonistas del receptor α-adrenérgico tales como prazosin e inhibidores de HMG-CoA-reductasa (anti-hipercolesterolémicos) tales como lovastatina o atorvastatina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antibióticos, antifúngicos, antiprotozoicos, antivíricos o agentes terapéuticos similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes con acción sobre el SNC tales como antidepresivos (tal como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como L-dopa, requip, mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, in-

hibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico-sintasa neuronal) y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes contra la osteoporosis tales como roloxifeno, lasofoxifeno, droloxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con un inhibidor selectivo de COX-2, más preferiblemente celecoxib (p.ej., CELEBREX®), valdecoxib (p.ej., BEXTRA®), parecoxib, lumiracoxib (p.ej., PREXIGE®) o rofecoxib (p.ej., VIOXX®), o con compuestos tales como etanercept (p.ej., ENBREL®), infliximab (p.ej., REMICADE®), leflunomida (p.ej., ARAVA®) o metotrexato, y similares.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con agentes terapéuticos biológicos útiles para tratar enfermedades artríticas, incluidas CP-870, etanercept (una molécula de inmunoglobulina receptora del factor de necrosis tumoral alfa ("TNF-alfa"); nombres comerciales ENBREL® y ENBREL ENTANERCEPT de Immunex Corporation, Seattle, Washington), infliximab (un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa quimérico IgG 1K); nombre comercial REMICADE® de Centocor, Inc., Malvern, Pennsylvania), metotrexato (nombre comercial RHEUMATREX® de American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey) y adalimumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF-alfa); nombre comercial HUMIRA® de Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois).

La presente invención se refiere también a la formulación de un compuesto de la presente invención a solas o con uno o más agentes terapéuticos distintos que van a formar la combinación deseada, incluyendo el caso en que dichos fármacos diferentes tienen semi-vidas variables, por creación de formas de liberación controlada de dichos fármacos con tiempos de liberación diferentes, lo que produce una dosificación relativamente uniforme; o, en el caso de pacientes no humanos, una forma de dosificación de alimento medicado en que dichos fármacos utilizados en combinación están presentes juntos en mezcla en la composición de alimento. Se proporciona además, de acuerdo con la presente invención, una co-administración en que la combinación de fármacos se consigue por administración simultánea de dichos fármacos que se administran en com-

binación, incluida la co-administración por medio de formas y rutas de dosificación diferentes de administración; el uso de combinaciones de acuerdo con pautas de dosificación diferentes pero regulares y continuas, por las que los niveles deseados en plasma de dichos fármacos implicados se mantienen en el paciente que se está tratando, incluso aunque los fármacos individuales que componen dicha combinación no se estén administrando a dicho paciente simultáneamente.

El método de la invención es útil en medicina humana y veterinaria para tratar mamíferos que padecen una o más de las enfermedades y trastornos enumerados anteriormente.

Todo lo que se requiere para poner en práctica un método de esta invención es administrar un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad que sea terapéuticamente eficaz para prevenir, inhibir o invertir el estado que se está tratando. El compuesto de la invención se puede administrar directamente o en una composición farmacéutica como se describe más adelante.

Una cantidad terapéuticamente eficaz, o simplemente, una cantidad eficaz, de un compuesto de la invención, será por lo general de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal de individuo del compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Típicamente, las dosis serán de aproximadamente 10 a aproximadamente 5.000 mg/día para una persona adulta de peso normal para cada componente de la combinación. En un marco clínico, las agencias reguladoras tales como, por ejemplo, la Food and Drug Aministration ("FDA") en los EE.UU., pueden requerir una cantidad terapéuticamente eficaz particular.

Para determinar lo que constituye una cantidad eficaz no tóxica o una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para tratar, prevenir o invertir uno o más síntomas de una cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente que se están tratando de acuerdo con los métodos de la invención, generalmente serán considerados diversos factores por el médico o veterinario en vista de la experiencia del médico o veterinario, que incluyen las normas de la Food and Drug Administration, o las normas de una agencia equivalente, estudios clínicos publicados, la edad, sexo, peso y estado general del paciente (p.ej., mamífero), así como el tipo y extensión de la enfermedad, trastorno o proceso que se está tratando, y el uso de otras medicaciones, si las hay, por el paciente. Tal cual, la dosis administrada puede caer den-

tro de los intervalos o concentraciones citadas anteriormente, o puede variar fuera de estos márgenes, por debajo o por encima de estos intervalos, dependiendo de las necesidades del paciente individual, de la gravedad del proceso que se está tratando y de la formulación terapéutica particulares que se está empleando. La determinación de una dosis conveniente para una situación particular está dentro de la experiencia de las técnicas médicas o veterinarias. Generalmente, el tratamiento se puede iniciar utilizando dosis más pequeñas del compuesto de la invención que sean menores que las dosis óptimas para un paciente particular. Depués de esto, la dosis puede incrementarse en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo la circunstancia. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas, descritas aquí brevemente y a continuación más detalladamente, de una combinación de la invención se pueden producir formulando la combinación de la invención en una forma unitaria de dosificación con un vehículo farmacéutico. Algunos ejemplos de formas unitarias de dosificación son comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales envasadas en recipientes que contienen ya sea una o un número algo mayor de unidades de dosificación y capaces de subdividirse en dosis individuales. Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden formular por separado.

Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados, incluidos diluyentes farmacéuticos, son cápsulas de gelatina; azúcares tales como lactosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa y acetato-ftalato de celulosa; gelatina; talco; ácido esteárico; estearato de magnesio; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; propilenglicol, glicerina; sorbitol; polietilenglicol; agua; agar; ácido algínico; solución salina isotónica y soluciones tampón fosfato; así como otras sustancias compatibles habitualmente utilizadas en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones que se van a emplear en la invención también pueden contener otros componentes tales como agentes colorantes, agentes soborizantes y/o conservantes. Estos materiales, si están presentes, se utilizan habitualmente en cantidades

relativamente pequeñas. Si se desea, las composiciones también pueden contener otros agentes terapéuticos empleados normalmente para tratar cualquiera de las enfermedades y trastornos citados anteriormente.

El porcentaje de los ingredientes activos de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los composiciones mencionadas anteriormente, puede variar entre amplios límites, pero para fines prácticos está presente preferiblemente en una concentración total de al menos 10% en una composición sólida y al menos 2% en una composición fundamentalmente líquida. Las composiciones más satisfactorias son aquellas en las que está presente una proporción mucho más alta de los ingredientes activos, por ejemplo, hasta aproximadamente 95%.

Las rutas preferidas de administración de un compuesto de la invención son oral o parenteral. Sin embargo, puede preferirse cualquier ruta dependiendo de la enfermedad que se está tratando. Por ejemplo, puede preferirse la administración tópica o administración por inyección para tratar enfermedades ubicadas en la piel o en una articulación. La administración por parche transdérmico puede preferirse cuando, por ejemplo, se desea mantener una dosificación sostenida.

Se apreciará que las diferentes rutas de administración pueden requerir dosificaciones diferentes. Por ejemplo, una dosis intravenosa ("IV") útil está entre.5 y 50 mg, y una dosis oral útil está entre 20 y 800 mg, de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La dosificación está dentro del intervalo de dosificación utilizado en el tratamiento de las enfermedades citadas anteriormente, o según estaría determinado por las necesidades del paciente descritas por el médico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de cualquier forma. Preferiblemente, la administración está en forma unitaria de dosificación. Una forma unitaria de dosificación del compuesto de la invención para utilizarse en esta invención puede comprender también otros compuestos útiles en la terapia de las enfermedades descritas anteriormente. Se proporciona más adelante una descripción adicional de formulaciones farmacéuticas útiles para administrar los compuestos de la invención y las combinaciones de la invención.

Los componentes activos de las combinaciones de la invención se pueden formular juntos o por separado y se pueden administrar juntos o por separado. La formulación particular y los regímenes de administración utilizados pueden ser ajustados al

paciente particular y a la enfermedad que se está tratando por un facultativo experto en las ciencias médicas o farmacéuticas.

Las ventajas de utilizar un compuesto de la invención en un método de la presente invención incluyen la naturaleza no tóxica de los compuestos a dosis terapéuticamente eficaces o sustancialmente mayores que éstas, su facilidad de preparación, el hecho de que los compuestos sean bien tolerados y la facilidad de administración tópica, intravenosa u oral de los fármacos.

Otra ventaja importante es que los compuestos de la presente invención se dirigen de modo más eficaz a una enfermedad particular que es sensible a la inhibición de MMP-13 con menos efectos secundarios indeseables que compuestos similares que inhiben MMP-13 que no son compuestos de la invención. Esto es así porque los compuestos de Fórmula I de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, no se ligan, coordinan o unen de modo directo, o de modo indirecto a través de una molécula de agua puente, al catión zinc catalítico de MMP-13, sino que se unen en un lugar diferente del que se une el sustrato natural a MMP-13. Los requisitos de unión de un sitio de unión a MMP-13 alostérico son únicos para MMP-13 y son responsables de la especificidad de los compuestos de la invención para inhibir MMP-13 en vez de cualquier otra enzima MMP. Este modo de unión no ha sido dado a conocer en la técnica. En realidad, los inhibidores de MMP-13 de la técnica anterior se unen a los cationes de zinc catalíticos de otras enzimas MMP así como al catión zinc catalítico de MMP-13, y en consecuencia son inhibidores significativamente menos selectivos de la enzima MMP-13.

Los compuestos de la invención que son compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son por lo tanto terapéuticamente superiores a otros inhibidores de MMP-13, o incluso a la enzima que convierte el factor alfa de necrosis tumoral ("TACE"), debido al menor número de efectos secundarios indeseables debidos a la inhibición de las otras enzimas MMP o TACE. Por ejemplo, virtualmente todos los inhibidores de MMP de la técnica anterior ensayados clínicamente hasta la fecha han presentado un efecto secundario indeseable conocido como síndrome musculoesquelético ("MSS"). MSS está asociado a la administración de un inhibidor de múltiples enzimas MMP o un inhibidor de una enzima MMP particular tal como MMP-1. MSS se reducirán significativamente en tipo y gravedad al administrar el compuesto de la in-

vención en vez de un inhibidor de MMP-13 de la técnica anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la invención son superiores a compuestos similares que interaccionan con el catión zinc catalítico de la enzima MMP-13 como se ha discutido anteriormente, incluso si compuestos similares presentan alguna selectividad hacia MMP-13.

Es de esperar que casi todos los compuestos de Fórmula I, si no todos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, sean compuestos de la invención.

Esta ventaja de los presentes compuestos también incrementará significativamente la probabilidad de que las agencias que regulan la aprobación de nuevos fármacos, tales como la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, apruebe los presentes compuestos frente a un compuesto competitivo similar que no se une alostéricamente a MMP-13, como se ha discutido anteriormente, incluso en el caso improbable de que los dos compuestos se comporten de manera similar en ensayos clínicos. Estas agencias reguladoras se están concienciando cada vez más de que los ensayos clínicos, que prueban fármacos en grupos de población limitados, no siempre descubren problemas de seguridad con un fármaco, y al ser otras cosas por el estilo, las agencias favorecerán el fármaco con las mínimas dudas de producir efectos secundarios indeseables.

Otra ventaja importante es que las propiedades modificadoras de enfermedad de los compuestos de la invención ofrecen a los pacientes que padecen de daño en los cartílagos, artritis, preferiblemente osteoartritis, inflamación y/o dolor, tanto alivio de los síntomas como prevención o inhibición de la patología subyacente, tal como degradación de los cartílagos. Actualmente no hay ningún fármaco aprobado para modificar daño a los cartílagos, incluida la osteoartritis.

Cualquier compuesto de la invención está fácilmente disponible, ya sea comercialmente, o por metodología de síntesis, bien conocida por los expertos en la técnica de la química orgánica. Para síntesis específicas, véanse los Ejemplos siguientes y las Preparaciones del compuesto de la invención mencionadas en los Esquemas siguientes.

Los intermedios para la síntesis de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser deparados por cualquier experto en la técnica de la química orgánica por adaptación de diversos procedimientos de síntesis incorporados por referencia anteriormente o que son bien conocidos en el campo de la química orgánica. Estos procedimientos de síntesis se pueden encontrar en la bibliogra-

fía, por ejemplo, en Reagents for Organic Synthesis, por Fieser y Fieser, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Comprehensive Organic Transformation, por Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; la serie Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989, por Wiley-Interscience; el texto Advanced Organic Chemistry, 4ª edición, por Jerry March, Wiley-Insterscience, New York, 1992; o el Handbook of Heterocyclic Chemistry por Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd., Londres, 1985, por nombrar unos cuantos. Alternativamente, un experto en la técnica puede encontrar métodos útiles para preparar los intermedios en la bibliografía química buscando en base de datos ampliamente asequible, tales como, por ejemplo, las del Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, o MDL Information Systems GmbH (anteriormente Beilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Alemania.

Las preparaciones de los compuestos de la invención pueden utilizar materiales de partida, reactivos, disolventes y catalizadores que se pueden adquirir a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar fácilmente por adaptación de procedimientos en las referencias o fuentes citadas anteriormente. Fuentes comerciales de materiales de partida, reactivos, disolventes y catalizadores útiles en la preparación de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, The Aldrich Chemical Company, y otras filiales de Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, BACHEM, BACHEM A.G., Suiza, o Lancaster Synthesis Ltd., Reino Unido.

La síntesis de algunos compuestos de la invención puede utilizar materiales de partida, intermedios o productos de reacción que contienen un grupo funcional reactivo. Durante las reacciones químicas, un grupo funcional reactivo se puede proteger para que no reaccione utilizando un grupo protector que haga inerte el grupo funcional reactivo en las condiciones de reacción empleadas. Se introduce un grupo protector en un material de partida antes de llevar a cabo la etapa de reacción para la que se necesita un grupo protector. Una vez que el grupo protector deja de necesitarse, el grupo protector puede ser eliminado. Es bien sabido por los expertos en la técnica cómo introducir grupos protectores durante una síntesis de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y como separarlo más tarde. Los procedimientos para introducir y separar grupos protectores son conocidos y están citados, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, Greene T.W. y Wuts, P.G., John-Wiley & Sons, New York, New York, 1991, que se incorporan aquí como referencia.

148

Así, por ejemplo, se pueden utilizar grupos protectores tales como los indicados a continuación para proteger grupos amino, hidroxilo y otros grupos: grupos acilo carboxílico tales como, por ejemplo, formilo, acetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo tales como, por ejemplo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), β,β,β-tricloroetoxicarbonilo (TCEC) y β-yodoetoxicarbonilo; grupos aralquiloxicarbonilo tales como, por ejemplo, benciloxicarbonilo (CBZ), para-metoxibenciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMCO); grupos trialquilsililo tales como, por ejemplo, trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBDMS); y otros grupos tales como, por ejemplo, trifenilmetilo (tritilo), tetrahidropiranilo, viniloxicarbonilo, orto-nitrofenilsulfenilo, difenilfosfinilo, para-toluenosulfonilo (Ts), mesilo, trifluorometanosulfonilo y bencilo. Ejemplos de procedimientos para separar grupos protectores incluyen hidrogenolisis de grupos CBZ utilizando, por ejemplo, gas hidrógeno a 3,5 kg/cm^2 (50 psi) en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio al 10% sobre carbono, acidolisis de grupos BOC utilizando, por ejemplo, cloruro de hidrógeno en diclorometano, ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano y similares, reacción de grupos sililo con iones fluoruro, y ruptura reductora de grupos TCEC con metal zinc.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis descrita en el Esquema I. En el Esquema I, el ácido 3-cianobenzoico 1 comercialmente disponible experimenta una reacción de cicloadición 3 + 2 con azidas seleccionadas entre aziduro de sodio, aziduro de tributilestaño o aziduro de trimetilsililo en un disolvente adecuado tal como tolueno o p-dioxano y en presencia de hidrocloruro de trietilamina o cloruro de amonio para formar el correspondiente derivado de tetrazol. La funcionalidad de ácido carboxílico se hace reaccionar con HCl en metanol a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo para dar el éster intermedio 2. El compuesto 2 en el Esquema 1 se deja reaccionar con una variedad de haluros de alquilo o mesilatos de alcoholes comercialmente disponibles en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de cesio o carbonato de sodio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o dimetilformamida.

Los regioisómeros sustituidos 1 y 2 resultantes se separan analíticamente puros utilizando métodos de purificación conocidos en la técnica tales como cromatografía sobre gel de sílice o recristalización en disolventes tales como hexano/acetato de etilo o éter de petróleo/éter dietílico. La funcionalidad éster del intermedio 3 se convierte en el

correspondiente ácido 5 en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o de litio en un disolvente prótico tal como etanol, metanol o agua. La acidulación de la sal carboxilato utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido acético o ácido trifluoroacético proporciona el intermedio ácido 5. El ácido se convierte en el cloruro de ácido con cloruro de oxalilo o se deja reaccionar con un agente de acoplamiento tal como DCC o EDC en presencia de HOBT en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Estos intermedios reactivos se acoplan con una variedad de nucleófilos amínicos primarios y secundarios incluyendo bencilamina, isopropilamina y 3-picolilmetamina, por nombrar unos pocos.

Los compuestos de Fórmula I en la que S, T o U son C-OCH3 se preparan como se muestra en el Esquema 2. El 3-bromo-4-metoxibenzonitrilo 7 se convierte en el tetrazol y se alquila para dar los compuestos 9 y 10 utilizando las condiciones de reacción descritas para los intermedios 2, 3 y 4 en el Esquema 1. El intermedio 9 se carbonila en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como un catalizador de paladio, incluidos cloruro de bis(trifenilfosfinilo), acetato de paladio o paladio-tetraquistrifenilfosfina, en presencia de una base tal como una amina orgánica terciaria, incluida trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente prótico tal como metanol y en una atmósfera de monóxido de carbono cuyas presión y temperatura pueden ser tan altas como 35 kg/cm^2 (500 psi) y 100°C. Luego, el compuesto 11 se puede convertir en diversas amidas 13 utilizando las condiciones experimentales previamente descritas en el Esquema 1.

El compuesto 7 del Esquema 2 se puede reemplazar por nitrilos 14 basados en piridina comercialmente disponibles, como se muestra en el Esquema 3. Estos compuestos se convierten en las correspondientes tetrazol-amidas 20 utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 2 para el compuesto 14.

Alternativamente, en el Esquema 4, el cloruro de ácido preparado en el Esquema 1 se puede convertir en el correspondiente alcohol primario 22 en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio en un disolvente aprótico tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperaturas en el intervalo entre 0°C y 60°C. El alcohol 22 se convierte en el correspondiente bromuro 23 utilizando tribromuro de fósforo en un disolvente halogenado incluidos diclorometano, tetracloruro de carbono o cloroformo. El intermedio 23 se puede acoplar con diver-

sas aminas primarias o secundarias en presencia de una amina terciaria incluidas diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperaturas en el intervalo de tan bajas como la temperatura ambiente a tan altas como la de reflujo para dar la tetrazol-amina **24**. El acoplamiento del haluro de alquilo **23** con diversos de alcoholes, incluidos alcohol bencílico o fenol y en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano proporciona el correspondiente derivado de éter de tetrazol **25**.

La síntesis de los derivados de alquino se presenta en el Esquema 5. El intermedio **28** sustituido con yodo se acopla con un alquino apropiadamente sustituido tal como 3-fenil-1-propino o (1,1-difluoroprop-2-inil)benceno en presencia de yoduro de cobre (I) y una base orgánica terciaria, incluidas diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se cataliza con un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) para proporcionar el correspondiente derivado **30** de alquino.

La síntesis de los compuestos de Fórmula I en la que V es un heteroarilenilo de 5 miembros tal como un oxazolenilo o tiazolenilo, se ilustra más adelante en el Esquema 6. En el Esquema 6, el ácido 3-yodobenzoico (1) se deja reaccionar con un hidrocloruro de alfa-aminocetona de fórmula (2) (preparado, por ejemplo, dejando que reaccione amoníaco con una alfa-(Cl, Br o I)-4-carboximetilacetofenona en un disolvente tal como tetrahidrofurano ("THF") a una temperatura desde aproximadamente -33°C hasta la temperatura ambiente) para dar el compuesto de ceto-amida de fórmula (3). El compuesto de fórmula (3) se cicla en condiciones deshidratantes ácidas tales como el empleo de un catalizador ácido seleccionado entre ácido polifosfórico, ácido para-toluenosulfónico, resina amberlist-15, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, tetracloruro de titanio y similares, en presencia de un reactivo deshidratante adecuado seleccionado a partir de un separador Dean-Stark, tamiz molecular de 3 angstrom activado, sulfato de magnesio anhidro, pentóxido de fósforo y similares en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano ("DCM"), THF, xilenos y similares a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C para dar el oxazol-éster de fórmula (4). El oxazol-éster de fórmula (4) se saponifica para dar el correspondiente oxazol-ácido, que luego se aco-

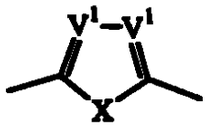
pla con un propileno 3-sustituido de fórmula (5) utilizando las condiciones descritas anteriormente en ejemplos previos o paladio, yoduro de cobre(I) y base de Hunig o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno para dar un compuesto de oxazol de fórmula (6).

Alternativamente, en el Esquema 6, el compuesto de ceto-amida de fórmula (3) se sulfura, por ejemplo, con P_2S_5, para dar la correspondiente ceto-tioamida, que se cicla como se ha descrito previamente para la ciclación de la ceto-amida de fórmula (3) para dar el tiazol-éster de fórmula (7). El tiazol-éster de fórmula (7) se convierte luego en varias etapas en el compuesto de tiazol de la presente invención de fórmula (8) de acuerdo con los métodos descritos anteriormente para la conversión del oxazol-éster de fórmula (4) en el compuesto de fórmula (6).

Otra síntesis de compuestos de Fórmula I en la que V es un heteroarilenilo de 5 miembros tal como oxadiazolenilo o tiadiazolenilo se ilustra más adelante en el Esquema 7. En el Esquema 7, el ácido 3-yodobenzoico (1) se acopla con N-terc-butiloxicarbonilhidrazina ("N-BOC-hidrazina") en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ("EDC", "EDCI" o "EDAC"), N,N-carbonildiimidazol ("CDI") o N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC") con 1-hidroxibenzotriazol ("HOBt") en un disolvente adecuado tal como THF, DCM y similares, a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente -30°C a aproximadamente 100°C, seguido de ruptura catalizada por ácidos del grupo BOC (p.ej., gas HCl en DCM o acetato de etilo) para dar una acilhidrazina, que luego se acopla de manera similar con ácido 4-carbometoxibenzoico (2) para dar el bisacil-hidrazina-éster de fórmula (3). Siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Esquema 6, el bisacil-hidrazina-éster de fórmula (3) se cicla luego en condiciones deshidratantes ácidas para dar el oxadiazol-éster de fórmula (4), que se saponifica, y el ácido de oxadiazol resultante se acopla con un propino 3-sustituido de fórmula (5) para dar un compuesto de oxadiazol de fórmula (6).

Alternativamente, siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Esquema 6, el bisacil-hidrazina-éster de fórmula (3) se sulfura con P_2S_5 o similares, y se cicla en condiciones deshidratantes ácidas para dar el oxadiazol-éster de fórmula (7) que se saponifica, y el oxadiazol-ácido resultante se acopla con un propino 3-sustituido de fórmula (5) para dar un compuesto de tiadiazol de fórmula (8).

La síntesis de compuestos de Fórmula I en la que Q es



tal como oxazolenilo o tiazolenilo se ilustra más adelante en los Esquemas 8-10. En el Esquema 8, el ácido 3-cianobenzoico (1) se deja reaccionar con un hidrocloruro de alfa-aminocetona de fórmula (2) (preparado, por ejemplo, dejando que reaccione amoníaco con una alfa-(Cl, Br o I)-4-metoxiacetofenona en un disolvente tal como tetrahidrofurano ("THF") a una temperatura desde aproximadamente -33°C hasta la temperatura ambiente) para dar el compuesto de ceto-amida de fórmula (3). El compuesto de fórmula (3) se condensa con aziduro sódico en condiciones convencionales de formación de anillo de tetrazol, tal como en presencia de un ácido débil tal como hidrocloruro de trietilamina en un disolvente adecuado tal como THF y similares a temperaturas desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 120°C para dar la tetrazol-ceto-amida de fórmula (4). También se puede utilizar aziduro de tri-(n-butil)estaño para sintetizar la tetrazol-ceto-amida de fórmula (4). Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el Esquema 6, la ceto-amida de fórmula (4) se cicla luego en condiciones deshidratantes ácidas para dar el oxazol-tetrazol de fórmula (5). El oxazol-tetrazol de fórmula (5) se alquila con un agente alquilante adecuado tal como el bromo-éster de fórmula (6) y el oxazol-tetrazol-éster resultante se hidroliza en condiciones ácidas para dar un compuesto de oxazol-ácido de fórmula (7).

Alternativamente, siguiendo procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Esquema 6, la ceto-amida de fórmula (4) se sulfura con P_2S_5 o similares, y se cicla en condiciones deshidratantes ácidas para dar el tiazol-tetrazol de fórmula (8). El tiazol-tetrazol de fórmula (8) se alquila luego con un agente alquilante adecuado tal como el bromo-éster de fórmula (6) y el tiazol-tetrazol-éster resultante se hidroliza en condiciones ácidas para dar un compuesto de tiazol-ácido de fórmula (9).

En el Esquema 9, el éster monometílico de ácido isoftálico de fórmula (1) se acopla con N-BOC-hidrazina y el grupo BOC se separa como se ha descrito anteriormente para el Esquema 7 para dar el hidrocloruro de éster-acilhidrazina de fórmula (2). El hidrocloruro de éster-acilhidrazina (2) se acopla con éster metílico de ácido 4-carboximetilbenzoico de fórmula (3) utilizando condiciones convencionales tales como EDAC.HCl, HOBt, N,N'-dimetilformamida ("DMF") como se ha descrito anteriormente para dar el éster-bisacilhidrazina de fórmula (4). El éster-bisacilhidrazina de fórmula (4) se cicla en condiciones deshidratantes ácidas tales como las descritas anteriormente para

el Esquema 7 para dar el éster-oxadiazol de fórmula (5). El éster-oxadiazol de fórmula (5) se saponifica luego para dar el correspondiente ácido-oxadiazol, que se acopla con un hidrocloruro de alfa-aminocetona de fórmula (6) en condiciones convencionales tales como las descritas anteriormente para el Esquema 8, para dar el ceto-amida-oxadiazol-éster de fórmula (7). El ceto-amida-oxadiazol-éster de fórmula (7) se cicla en condiciones deshidratantes ácidas como se ha descrito anteriormente, y el éster se saponifica para dar el oxazol-oxadiazol-éster de fórmula (8).

Alternativamente, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el Esquema 7, el éster-bisacilhidrazina de fórmula (4) se sulfura y el intermedio se cicla en condiciones deshidratantes ácidas para dar un compuesto de fórmula (9), que se convierte en el compuesto de fórmula (10) como se ha descrito anteriormente, que se convierte en el compuesto de fórmula (11) como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para el Esquema 6, el compuesto de fórmula (7) se sulfura y el intermedio se cicla en condiciones deshidratantes ácidas para dar un compuesto de fórmula (12) como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para los Esquemas 6 y 7, el compuesto de fórmula (10) se sulfura y el intermedio se cicla en condiciones deshidratantes ácidas para dar un compuesto de fórmula (13) como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente en el Esquema 9a, los compuestos de fórmulas (5) o (9) se pueden convertir en compuestos de fórmulas (17), (18), (19) y (20) utilizando el compuesto de fórmula (14) en el Esquema 9a en vez del compuesto de fórmula (6) en el Esquema 9, y convirtiendo los compuestos resultantes como se ha descrito para el Esquema 9.

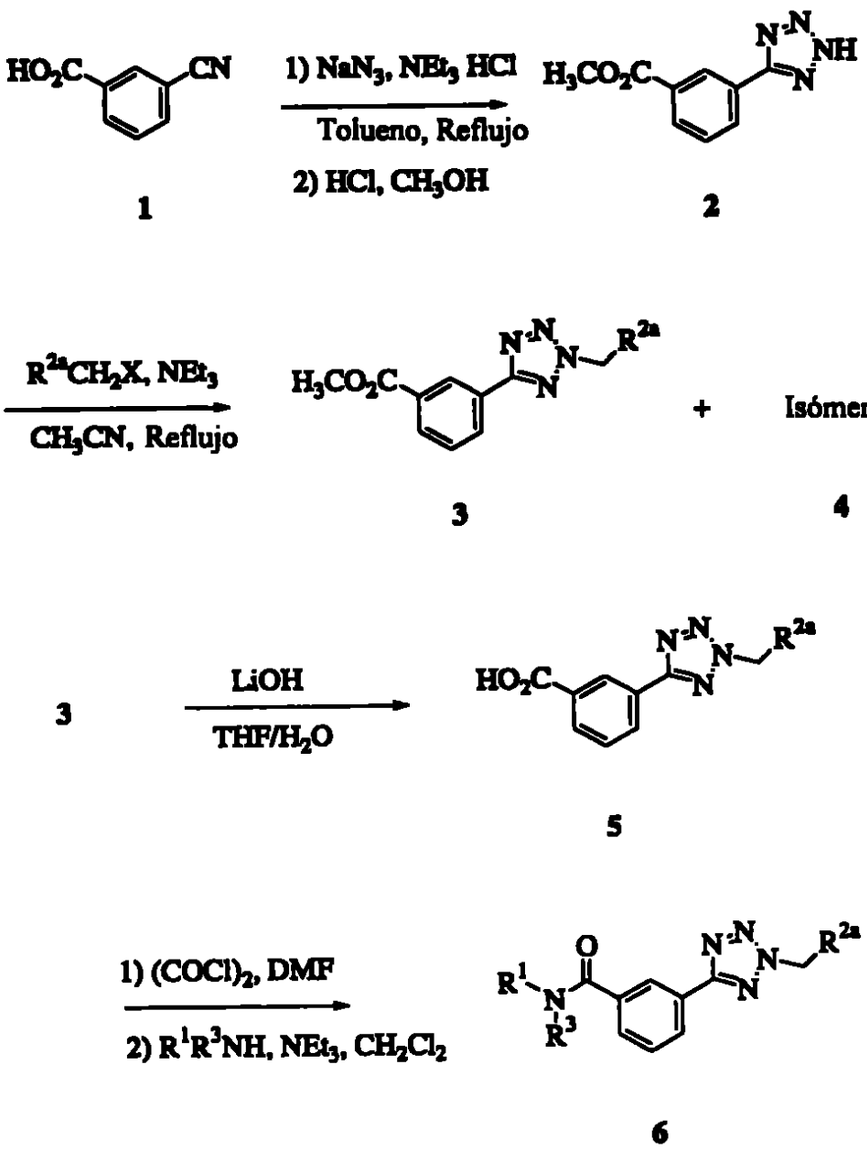
En el Esquema 10, el éster monometílico de ácido isoftálico de fórmula (1) se acopla con 4-metoxibencilamina de fórmula (2) utilizando condiciones convencionales como las descritas previamente para dar la ceto-amida de fórmula (3). El éster-ceto-amida de fórmula (3) es estructuralmente relacionado con el éster-bisacilhidrazina de fórmula (4) en el Esquema 9. De manera similar a la ilustrada anteriormente en el Esquema 9 para la conversión del éster-bisacilhidrazina de fórmula (4) en los compuestos de fórmulas (8), (11), (12) y (13), se pueden preparar los compuestos de fórmulas (4),

(5), (6) y (7), respectivamente, en el Esquema 10.

Alternativamente en el Esquema 10, un compuesto de fórmula (3) se puede convertir en compuestos de fórmulas (8), (9), (10) y (11) utilizando hidrocloruro de 4-metoxibenzoilhidrazina en vez de hidrocloruro de alfa-amino-cetona de fórmula (6) en el Esquema 9, y convirtiendo los compuestos resultantes como se ha descrito para el Esquema 9.

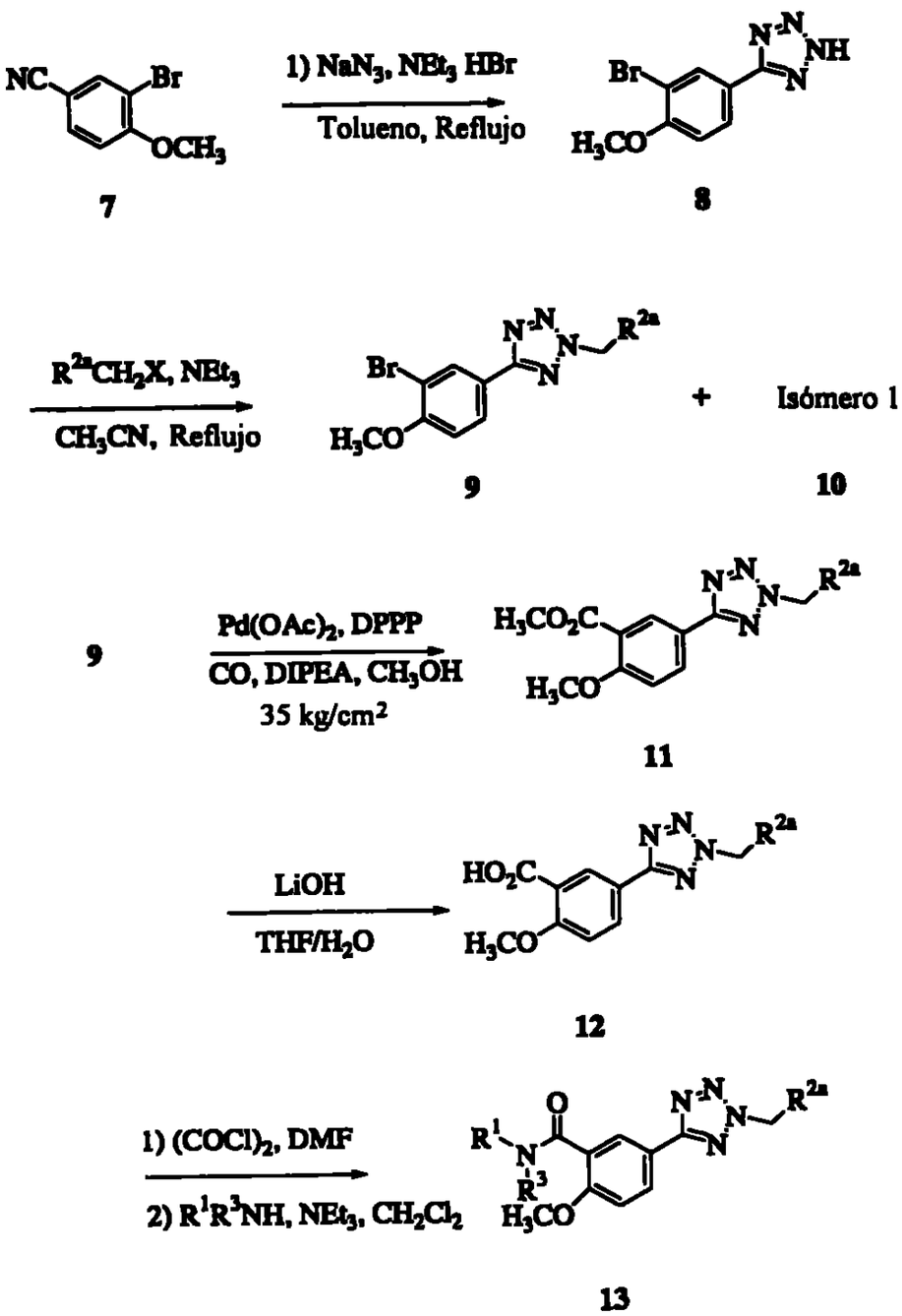
205

Esquema 1



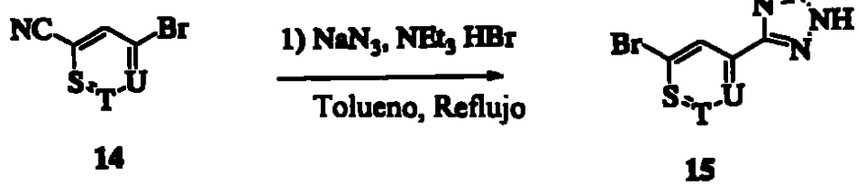
en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I y $R^{2a}CH_2$ es un subconjunto del grupo R^2 de Fórmula I.

Esquema 2



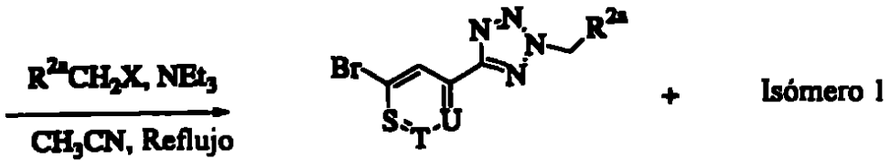
en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I y $R^{2a}CH_2$ es un subconjunto del grupo R^2 de Fórmula I.

Esquema 3

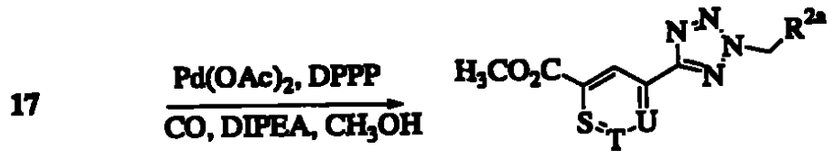


14 15

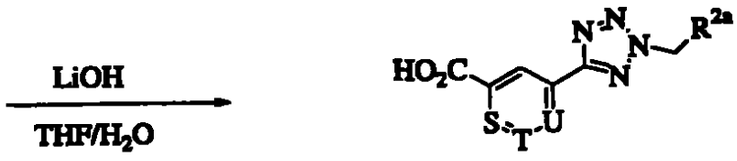
S=N, T y U=CH
T=N, S y U=CH
U=N, S y T=CH



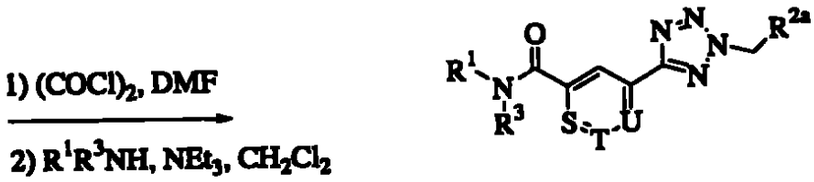
16 17



18



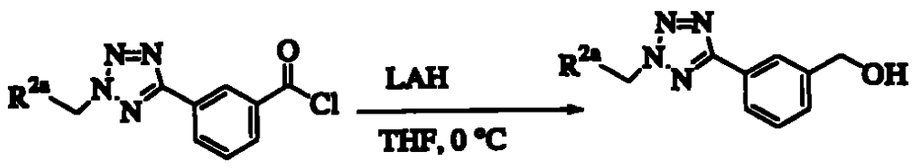
19



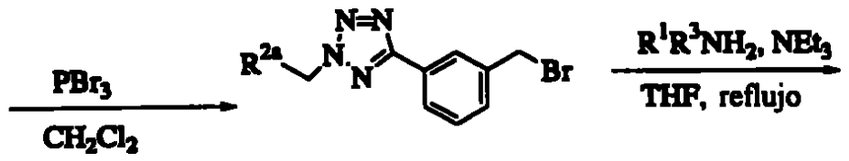
20

en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I y $R^{2a}CH_2$ es un subconjunto del grupo R^2 de Fórmula I.

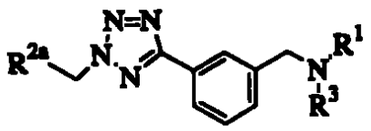
Esquema 4



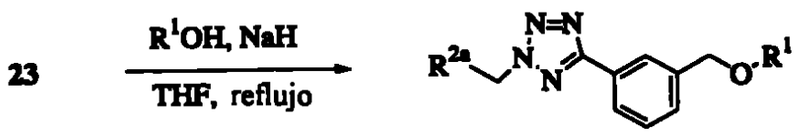
21 22



23



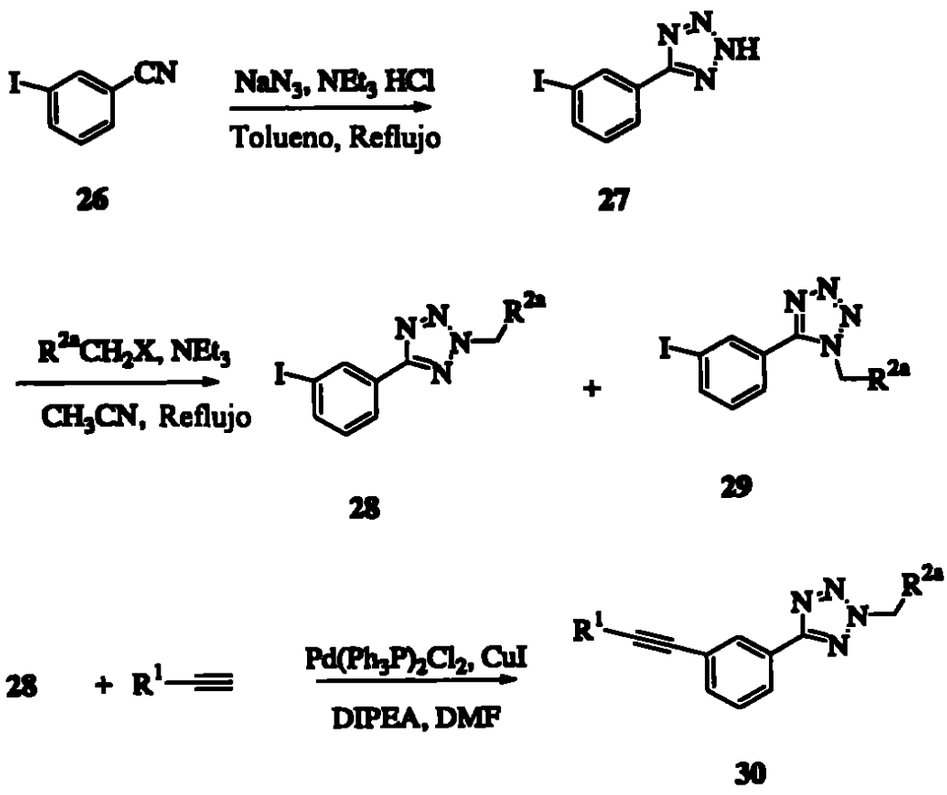
24



25

en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I y $R^{2a}CH_2$ es un subconjunto del grupo R^2 de Fórmula I.

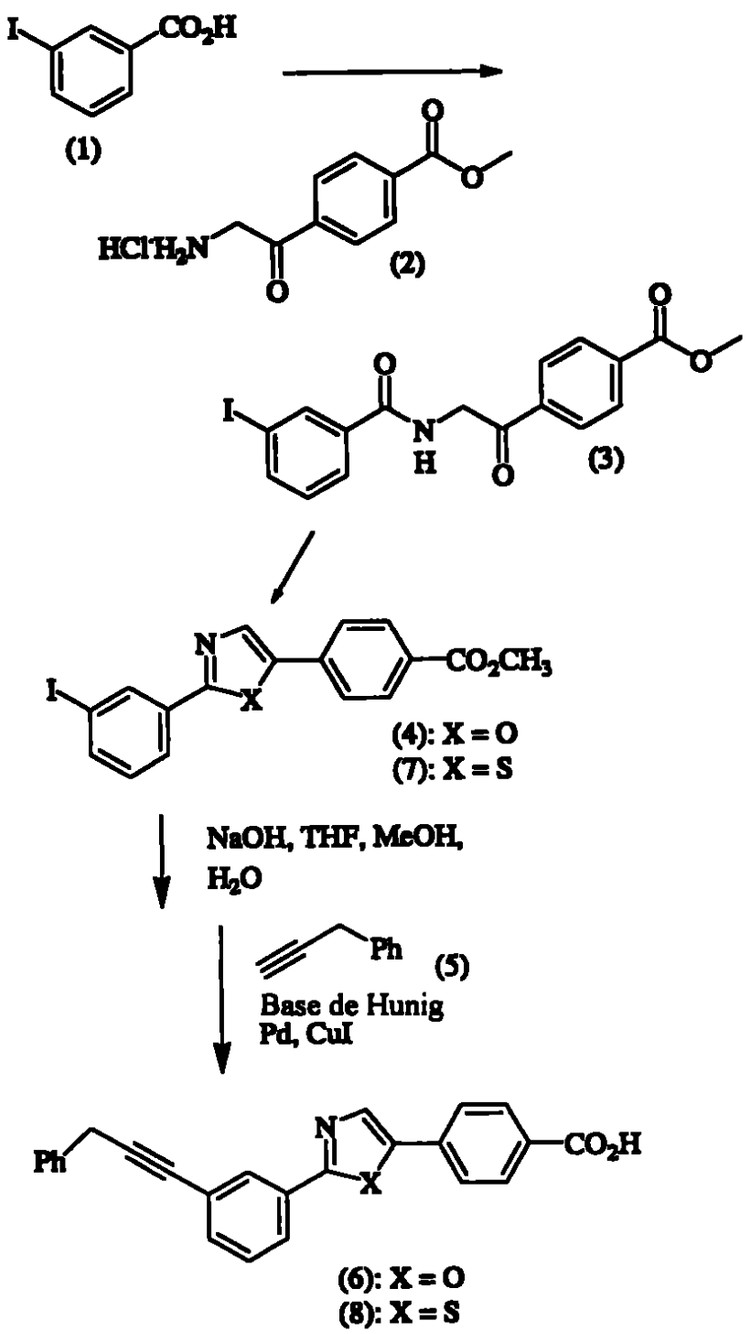
Esquema 5



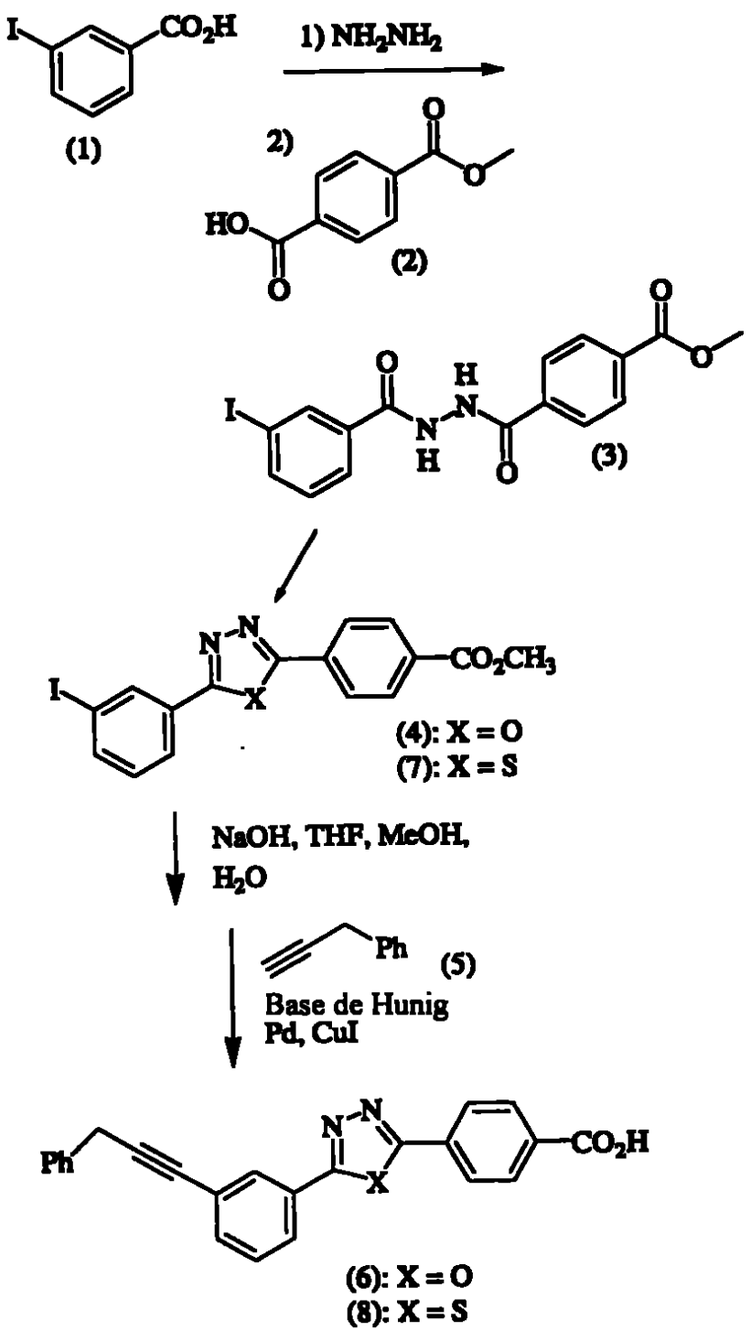
en donde R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I y $R^{2a}CH_2$ es un subconjunto del grupo R^2 de Fórmula I.

710

Esquema 6

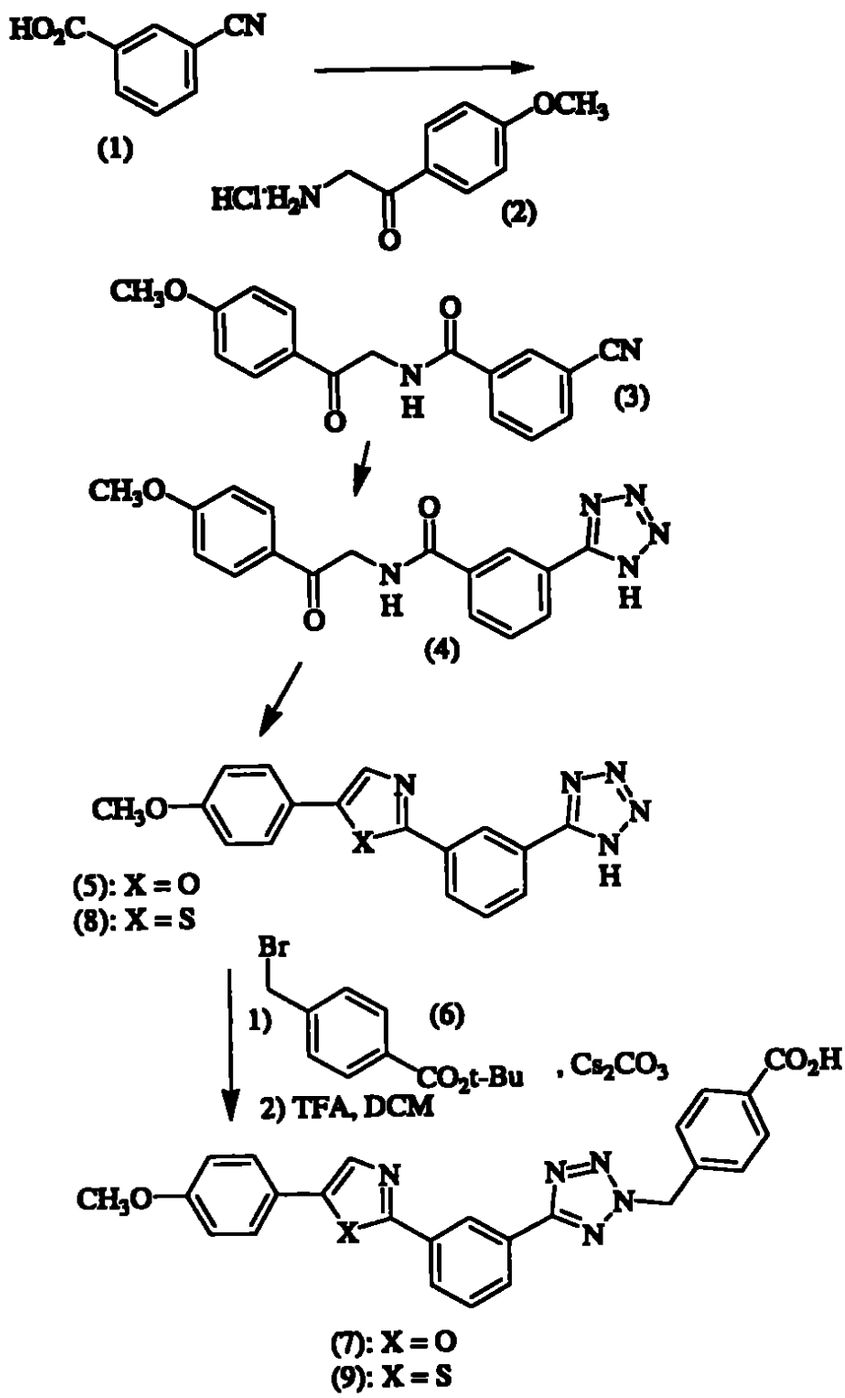


Esquema 7

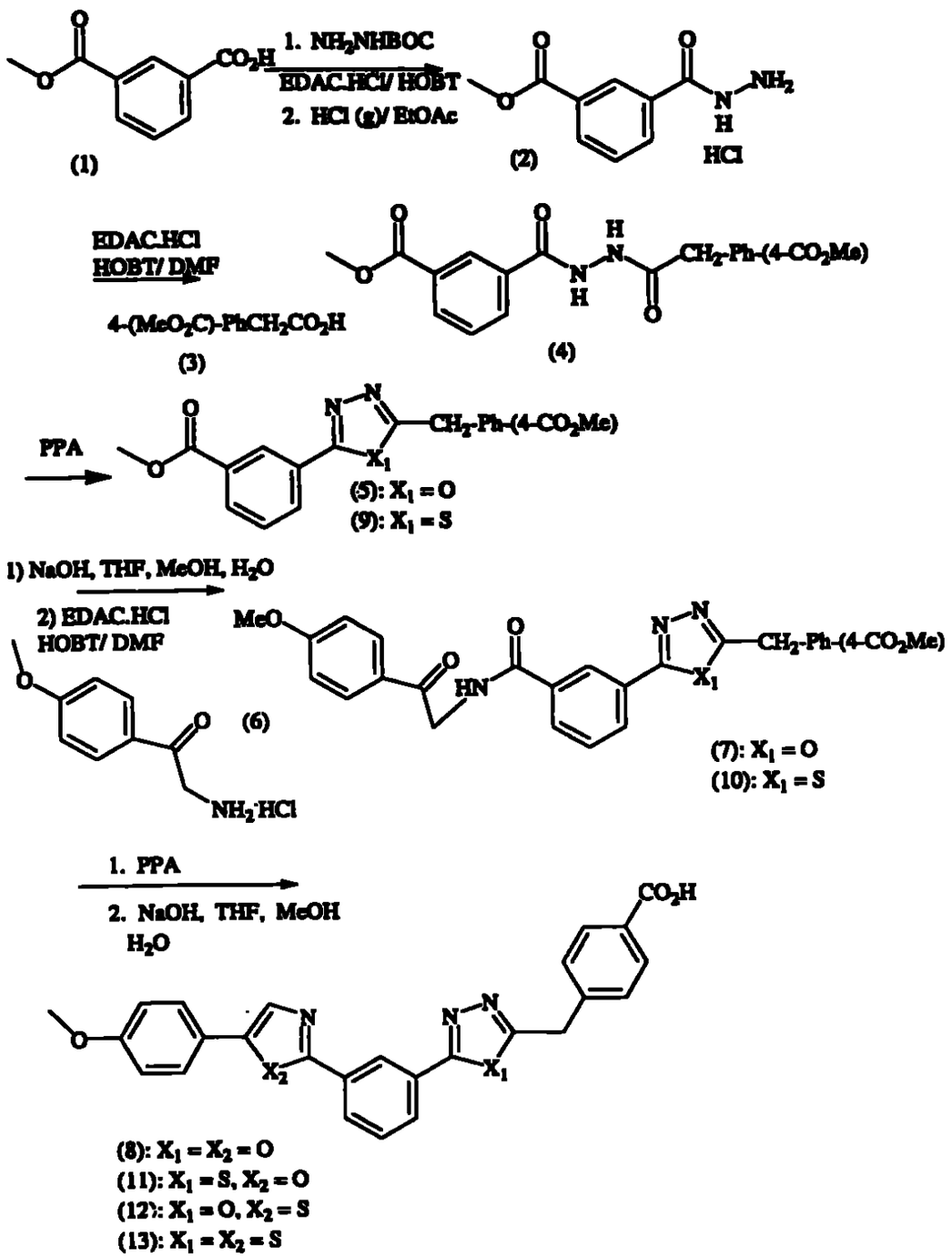

I
CO2H
1) NH2NH2
(1)
2)
HO
O
O
O
(2)
I
O
H
N
N
H
O
O
O
(3)
N
N
X
CO2CH3
I
(4): X = O
(7): X = S
NaOH, THF, MeOH,
H2O
Ph
(5)
Base de Hunig
Pd, CuI
Ph
N
N
X
CO2H
(6): X = O
(8): X = S

212

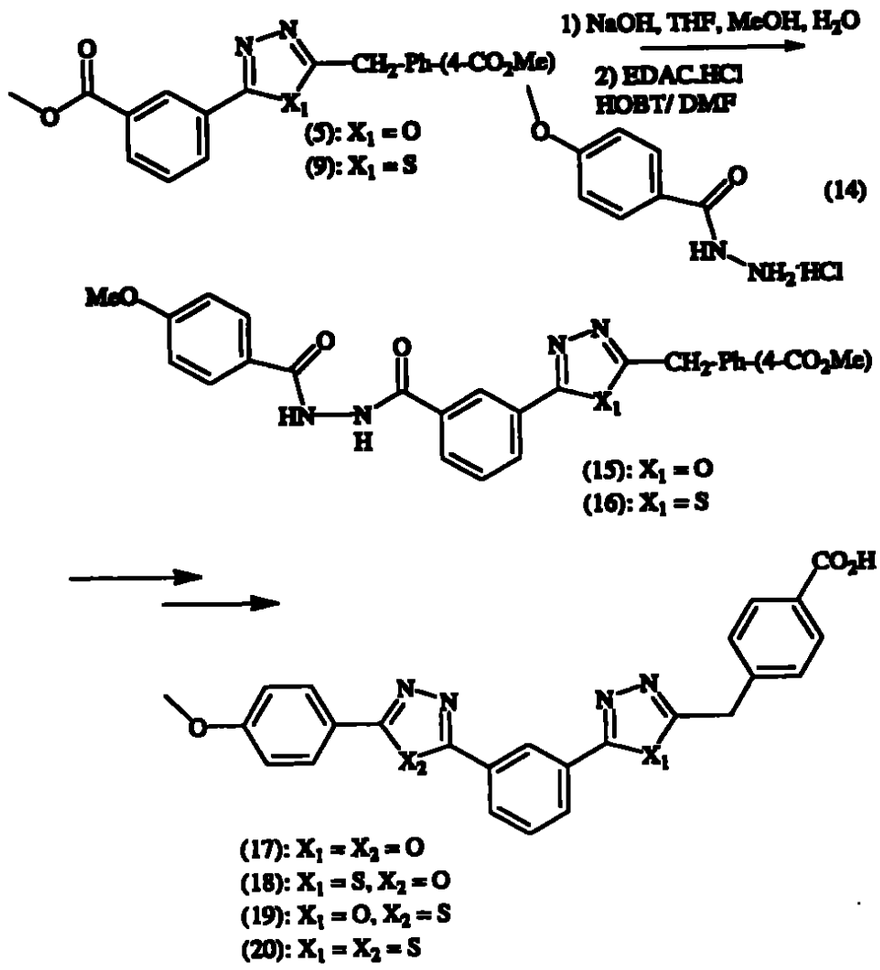
Esquema 8



Esquema 9

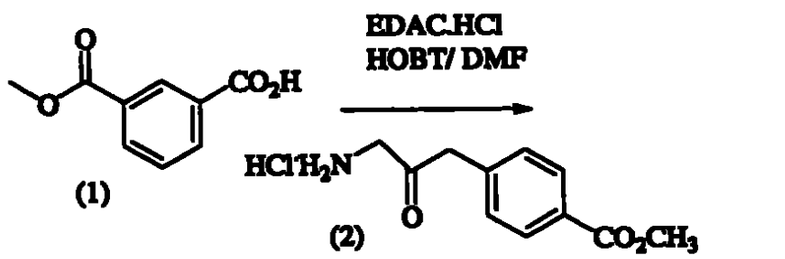

1. NH2NHBOC
EDAC.HCl/ HOBT
2. HCl (g)/ EtOAc
(1)
(2)
HCl
EDAC.HCl
HOBT/ DMF
4-(MeO2C)-PhCH2CO2H
(3)
(4)
CH2-Ph-(4-CO2Me)
PPA
(5): X1 = O
(9): X1 = S
1) NaOH, THF, MeOH, H2O
2) EDAC.HCl
HOBT/ DMF
(6)
(7): X1 = O
(10): X1 = S
1. PPA
2. NaOH, THF, MeOH
H2O
(8): X1 = X2 = O
(11): X1 = S, X2 = O
(12): X1 = O, X2 = S
(13): X1 = X2 = S

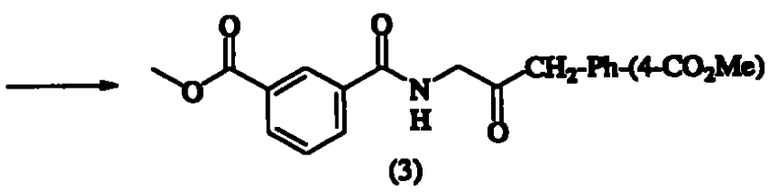
Esquema 9a

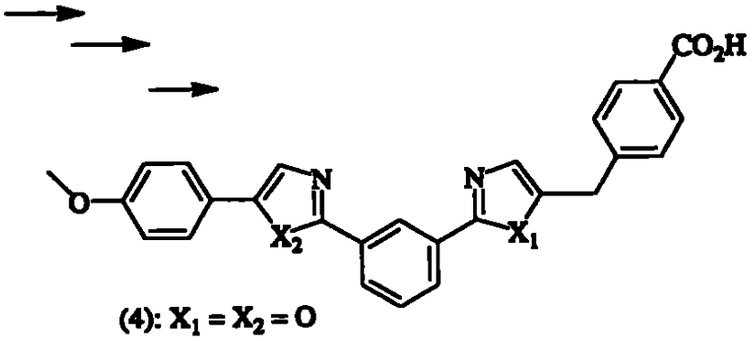

1) NaOH, THF, MeOH, H2O
2) EDAC.HCl
HOBT/ DMF
(5): X1 = O
(9): X1 = S
(14)
(15): X1 = O
(16): X1 = S
(17): X1 = X2 = O
(18): X1 = S, X2 = O
(19): X1 = O, X2 = S
(20): X1 = X2 = S

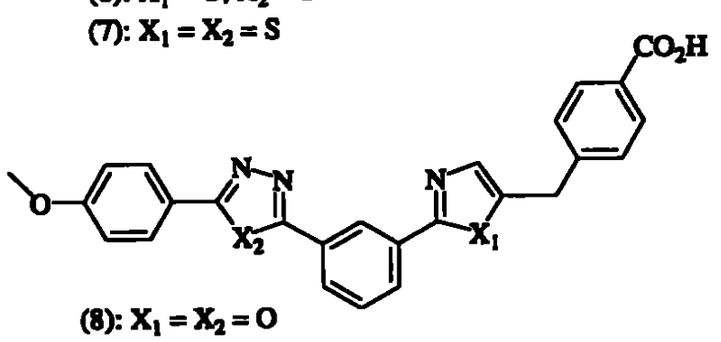
25

Esquema 10



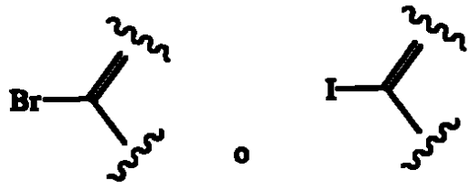






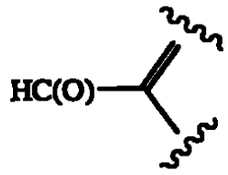
Se apreciará que cuando Q es trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, $CH_2C{\equiv}C$ o $CH_2C{\equiv}C$ y está unido a un átomo de carbono sp^2 en la Fórmula I, un aco-

plamiento catalizado por paladio de la correspondiente olefina o alquino terminales de fórmulas R^1-(trans-(H)C=(CH_2), R^1-cis-(H)C=CH_2), R^1-C≡CH, R^1-CH_2C≡CH o R^1-CF2C≡CH, en donde R^1 es como se ha definido anteriormente, con un átomo de carbono sp^2 sustituido con bromo o yodo de fórmula:



en presencia de una base adecuada proporcionará un compuesto de Fórmula I en la que Q es trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, CH_2C≡C o CH_2C≡C y D es un grupo que está unido a Q en un átomo de carbono sp^2 y R^1, V y R^2 son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Ejemplos ilustrativos de reactivos de acoplamiento y catalizadores incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio(II) como catalizador, una base amínica orgánica terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina, un disolvente adecuado tal como dimetilformamida ("DMF") o tetrahidrofurano ("THF") y opcionalmente un co-catalizador tal como yoduro de cobre(I), a una temperatura adecuada tal como de 0°C a 100°C, durante un tiempo adecuado tal como de 30 minutos a 2 días, y en una atmósfera inerte tal como una atmósfera de nitrógeno o gas argón.

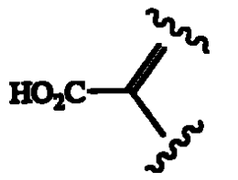
Alternativamente, un correspondiente aldehído de fórmula



preparado como se describe más adelante, se puede acoplar con un iluro de fosfonio en condiciones de olefinación de Wittig u olefinación de Horner-Emmons, para dar un compuesto de Fórmula I en la que Q es trans-(H)C=C(H).

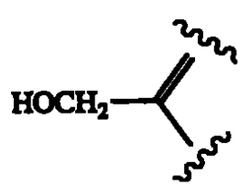
Los bromo- o yodo-intermedios descritos anteriormente se pueden convertir

por medios convencionales en el correspondiente ácido carboxílico de fórmula



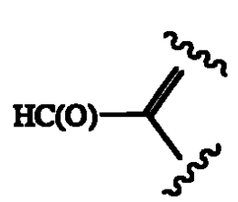
y el ácido carboxílico se puede convertir por medios convencionales en compuestos de Fórmula I en la que Q es OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C)NR^6)$, $N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, SC(O), $CH(R^6)C(S)$ o $SC(NR^6)$. Ejemplos ilustrativos incluyen acoplamiento del ácido carboxílico con un amina para proporcionar un compuesto de Fórmula I en la que Q es $N(R^6)C(O)$ y opcionalmente sulfurar la amida resultante, por ejemplo, con P_2S_5 para proporcionar un compuesto de Fórmula I en la que Q es $N(R^6)C(S)$. Alternativamente, el ácido carboxílico se puede acoplar con un alcohol para proporcionar un compuesto de Fórmula I en la que Q es OC(O).

Alternativamente, el ácido carboxílico se puede reducir al correspondiente compuesto hidroximetílico de fórmula



y el hidroximetilo se puede convertir en un compuesto de Fórmula I en la que Q es OCH_2 o $N(R^6)CH_2$ por medios convencionales.

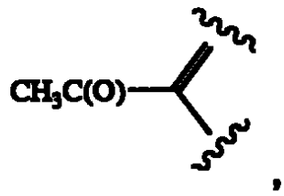
Alternativamente, el compuesto hidroximetílico se puede oxidar para dar el correspondiente aldehído de fórmula



y el aldehído se puede acoplar con hidroxilamina para dar una oxima correspondiente. La oxima se puede clorar y la clorooxima se puede ciclar con una olefina o alquino para dar un compuesto de Fórmula I en la que Q es un heteroarileno de 5 miembros.

Alternativamente, el aldehído se puede preparar a partir del correspondiente ácido carboxílico por acoplamiento del ácido carboxílico con N,O-dimetilhidroxilamina y la dimetilhidroxamida resultante se puede reducir con un hidruro adecuado como agente reductor tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

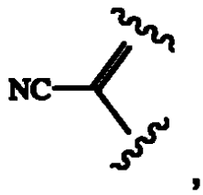
Alternativamente, el intermedio de ácido carboxílico descrito anteriormente se puede convertir por medios convencionales en la correspondiente metilcetona de fórmula



,

y la metilcetona se puede halogenar en metilo y acoplar con diversas aminas, alcoholes u otros compuestos halogenados para dar un compuesto de Fórmula I en la que Q es $CH(R^6)C(O)$.

Alternativamente, el intermedio de ácido carboxílico o los intermedios de bromo o yodo descritos anteriormente se pueden convertir por medios convencionales en el correspondiente nitrilo de fórmula



,

y el nitrilo se puede condensar con una amina o alcohol en condiciones básicas no nucleofilicas (p.ej., 1,9-diazaundecano) para dar un compuesto de Fórmula I en la que Q es $N(R^6)C(NR^6)$ u $OC(NR^6)$, respectivamente.

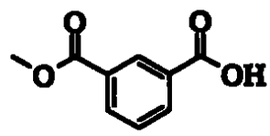
219

Alternativamente, los compuestos de Fórmula I en la que Q es un dirradical lactama, se pueden preparar por medios convencionales ciclando los correspondientes gamma-aminoácidos.

La síntesis de ciertos intermedios se describe a continuación en las Preparaciones.

PREPARACIÓN 1

Síntesis de éster monometílico de ácido isoftálico

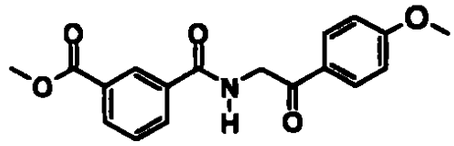


Se introdujo lo siguiente en un recipiente: 10,0 g (40,3 mmol) de 3-bromobenzoato de metilo, 2,5 g (mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano ("DPPP"), 14 ml de trietilamina, 0,905 g de acetato de paladio y 140 ml de metanol. El recipiente se cerró herméticamente y se presurizó con monóxido de carbono a una presión de 35 kg/cm^2 (500 psi). El recipiente se calentó a 100°C durante 15 horas. Luego la mezcla se enfrió y se concentró en un evaporador rotatorio antes de repartirla entre EtOAc y HCl 2 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 vez). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl y se secaron ($MgSO_4$). La concentración proporcionó un sólido, que se suspendió en hexano y se filtró. El material se secó en una estufa a vacío a aproximadamente 10 mm de Hg a 70°C; rendimiento 5,9 g (82%).

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3,54 (3H, s); 7,18-7,21 (1H, m); 7,34-7,40 (1H, m); 7,46-7,49 (1H, m); 7,87-7,89 (1H, m).

PREPARACIÓN 2

Síntesis de éster metílico de ácido N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoftalámico



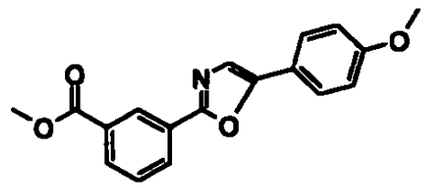
En 20 ml de dimetilformamida se disolvieron 1,8 g (5,5 mmol) del éster monometílico de ácido isoftálico de la Preparación 1, 3,5 g (18,5 mmol) de EDAC·HCl, 2,5 g (18,5 mmol) de HOBt y 3,1 g (15,4 mmol) de hidrocloruro de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona. Luego se añadieron 1,9 g (15,4 mmol) de diisopropiletilamina. Se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (60 ml) y el producto se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se trituró en metanol caliente, se filtró y se secó en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para proporcionar 3,5 g (69%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 328 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,84 (3H, s); 3,88 (3H, s); 4,73 (2H, d, *J = 5,6 Hz*); 7,04-7,08 (2H, m); 7,63-7,66 (1H, t, *J = 7,8 Hz*); 7,99-8,027 (2H, m); 8,097-8,16 (2H, m); 8,47-8,48 (1H, m); 9,00-9,03 (1H, t, *J = 5,8 Hz*).

PREPARACIÓN 3

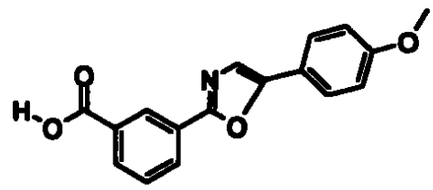
Síntesis de éster metílico de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoico



En 15 ml aproximadamente de ácido polifosfórico se disolvieron 0,5 g (1,5 mmol) del éster metílico de ácido N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoftalámico de la Preparación 2. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (60 ml) y el producto precipitó después de agitarlo. El sólido se filtró y se lavó con agua. El producto sólido se suspendió en metanol caliente y se filtró. Se secó a vacío en una estufa durante una noche para obtener 0,38 g (80%) del producto deseado.

PREPARACIÓN 4

Síntesis de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoico



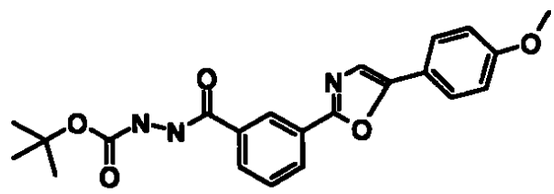
A una solución de 1,7 g (5,5 mmol) del éster metílico de ácido N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoftalámico de la Preparación 3 en una mezcla 3:1:1 de THF/metanol/agua se añadieron 10 ml (10 mml) de NaOH 1 N. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente antes de concentrarla en un evaporador rotatorio. El residuo se trató con HCl 6 M, luego se filtró, se lavó con agua (1 vez) y se secó en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para proporcionar 1,5 g (91%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 296 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 7,03-7,07 (2H, m); 7,65-7,49 (4H, m); 8,03-8,06 (1H, m); 8,26-8,28 (1H, m); 8,54-8,55 (1H, m).

PREPARACIÓN 5

Síntesis de éster terc-butílico de ácido N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil}-hidrazinacarboxílico



En 20 ml de dimetilformamida se disolvieron 1,5 g (5,0 mmol) del ácido 3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]-benzoico de la Preparación 4, 1,3 g (6,6 mmol) de EDAC·HCl, 0,89 g (6,6 mmol) de HOBT y 0,87 g (6,6 mmol) de éster terc-butílico de

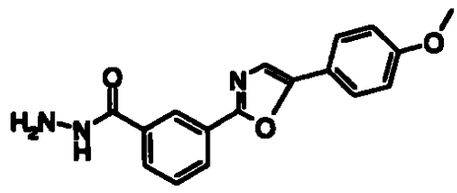
ácido hidrazinacarboxílico. Se continuó la agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (60 ml) y el producto se extrajo con THF/EtOAc 1:1 (2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (3 veces) y se secaron ($MgSO_4$). Se secaron en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para proporcionar 1,6 g (82%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 410 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 1,48 (9H, s); 3,84 (3H, m); 6,93-6,96 (2H, m); 7,25-7,29 (2H, m); 7,36-7,53 (2H, m); 7,60-7,63 (1H, m); 7,69-7,92; 8,00 (1H, s); 8,16-8,48 (1H, m).

PREPARACIÓN 6

Síntesis de hidrazida de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoico



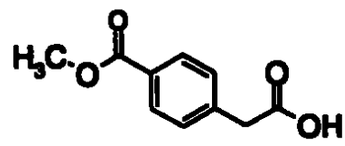
A una suspensión a 0°C de 2,0 g (5,0 mmol) del éster terc-butílico de ácido N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil}hidrazincarboxílico de la Preparación 5 en 30 ml de EtOAc, se burbujeó HCl gaseoso durante 3 minutos. Se detuvo la corriente de gas y la mezcla se agitó durante 2 horas. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc. Se secó en una estufa a vacío a 70°C durante una noche para obtener 1,5 g (96%) del sólido blanco deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) $[M^-]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) (9H, s); (3H, m); (2H, m); (2H, m); (2H, m); (1H, m); 8 (1H, s).

PREPARACIÓN 7

Síntesis de éster metílico de ácido 4-carboximetilbenzoico



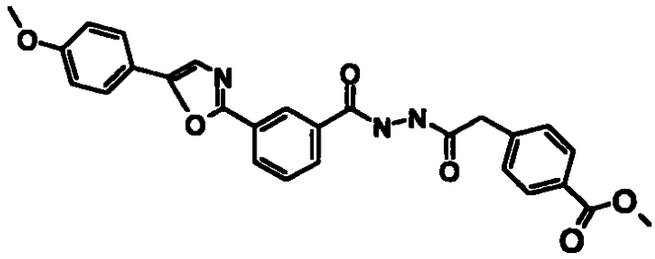
Se introdujeron en un recipiente 30,0 g (139 mmol) de ácido (4-bromofenil)-acético, 5,7 g (14 mmol) de DPPP, 32,4 ml de trietilamina, 2,08 g de acetato de paladio y 300 ml de metanol. El recipiente se cerró herméticamente y presurizó con monóxido de carbono a una presión de 35 kg/cm^2 (50 psi). El recipiente se calentó a 100°C durante 15 horas. Luego la mezcla se enfrió y se concentró en un evaporador rotatorio antes de repartirla entre EtOAc y HCl 2 M. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 vez). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron ($MgSO_4$). La concentración proporcionó un sólido que se suspendió en hexano y se filtró. El material se secó en una estufa a vacío a ~10 mm de Hg a 70°C; rendimiento 24 g (88%).

MS: m/z (APCI, AP$^-$) 179 [M$^-$]$^-$

NMR: DMSO ^{1}H δ ppm 3,86 (3H, s); 7,63-7,67 (1H, m); 8,15-8,18 (2H, m); 8,45-8,46 (1H, m).

PREPARACIÓN 8

Síntesis de éster metílico de ácido 4-[2-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil}-hidrazino)-2-oxoetil]benzoico



En 20 ml de dimetilformamida se disolvieron 0,7 g (2,0 mmol) del hidrocloruro de hidrazida de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoico de la Preparación 6, 0,49 g (2,6 mmol) de EDAC·HCl, 0,35 g (2,6 mmol) de HOBT y 0,50 g (2,6 mmol) del éster metílico de ácido 4-carboximetilbenzoico de la Preparación 7. Luego se añadieron

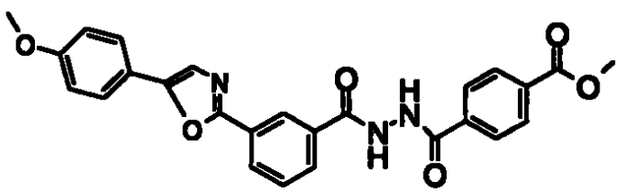
0,33 g (2,6 mmol) de diisopropiletilamina. Se continuó la agitación durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (60 ml) y el producto se extrajo con Et_2O/EtOAc 1:1 (2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (4 veces) y se secaron ($MgSO_4$). El sólido resultante se trituró en EtOAc y se filtró. Se secó en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para proporcionar 0,48 g (49%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 486 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,66 (2H, s); 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 7,04-7,08 (2H, m); 7,48-7,50 (2H, m); 7,53-7,98 (9H, m); 7,99-8,24 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

PREPARACIÓN 9

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil}-hidrazinocarbonil)benzoico



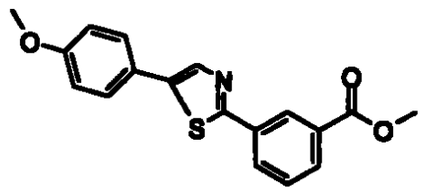
Utilizando el procedimiento de la Preparación 8 y éster monometílico de ácido tereftálico en lugar del éster metílico de ácido 4-carboximetilbenzoico de la Preparación 7, se obtuvieron 0,48 g (50%) del sólido blanco deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 472 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,77 (3H, s); 3,85 (3H, s); 7,03-7,05 (2H, d); 7,66-7,78 (4H, m); 8,00-8.07 (5H, m); 8.23-8,25 (1H, d); 8,56 (1H, s); 10,77-10,81 (2H, m ancho).

PREPARACIÓN 10

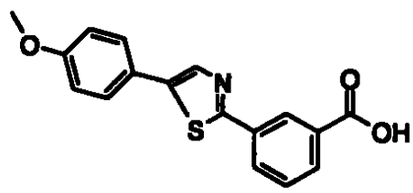
Síntesis de éster metílico de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico



A una suspensión de 1,4 g (4,3 mmol) del éster metílico de ácido N-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoftalámico de la Preparación 2 en 30 ml de dioxano seco se añadieron 1,1 g (5,2 mmol) de P_2S_5 en una porción. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora antes de enfriarla a temperatura ambiente y añadir aproximadamente 60 ml de agua. Se agitó durante 2 horas y luego el producto sólido se separó por filtración. Se trituró en MeOH caliente y se filtró. Se disolvió en THF y se filtró a través de un tapón de gel de sílice instantánea con THF como eluyente. La concentración dio 1,4 g (100%) del producto deseado. Se utilizó directamente en el procedimiento de la Preparación 11 sin caracterización.

PREPARACIÓN 11

Síntesis de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico



A una solución de 1,4 g (4,3 mmol) del éster metílico de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico de la Preparación 10 en una mezcla 3:1:1 de THF/metanol/agua se añadieron 10 ml (10 mmol) de NaOH 1 N. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente antes de concentrarla en un evaporador rotatorio. El residuo se trató con HCl 6 M, luego se filtró, se lavó con agua (1 vez) y se secó en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para proporcionar 1,2 g (88%) del producto deseado.

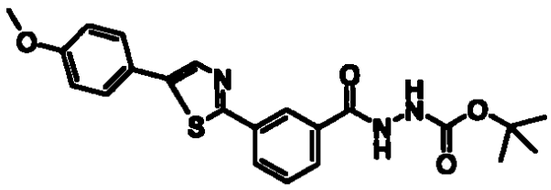
MS: m/z (APCI, AP+) 312 $[M^-]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 7,00-7,07 (2H, m); 7,61-7,67 (3H, m); 7,99-8,02

(1H, m); 8,14-8,17 (1H, m); 8,22 (1H, s); 8,44-8,45 (1H, m).

PREPARACIÓN 12

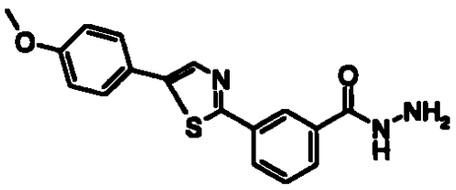
Síntesis de éster terc-butílico de ácido N'-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoil}-hidrazincarboxílico



Utilizando el procedimiento del Ejemplo B2 y 1,2 g (3,8 mmol) del ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico de la Preparación 11 como material de partida, se obtuvo el producto deseado.

PREPARACIÓN 13

Síntesis de hidrocloruro de hidrazida de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico



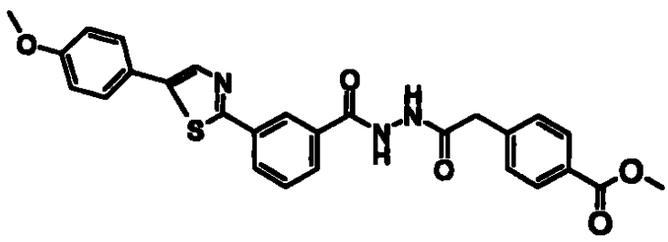
Utilizando el procedimiento de la Preparación 6 y 0,85 g (2,0 mmol) del éster terc-butílico de ácido N'-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoil}hidrazincarboxílico de la Preparación 12, se obtuvieron 0,68 g (45%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 326 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 7,01-7,05 (2H, m); 7,64-7,74 (3H, m); 8,00-8,01 (1H, m); 8,03-8,18 (1H, m); 8,24 (1H, s); 8,45-8,46 (1H, m).

PREPARACIÓN 14

Síntesis de éster metílico de ácido 4-[2-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoil}-hidrazino)-2-oxoetil]benzoico



Utilizando el procedimiento de la Preparación 8 y 0,67 g (2,1 mmol) del hidrocloruro de hidrazida de ácido 3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoico de la Preparación 13, se obtuvieron 0,35 g (33%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 502 $[M]^+$

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,65 (2H, s); 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 7,00-7,04 (2H, m); 7,48-7,67 (5H, m); 7,90-7,95 (3H,m); 8,11-8,13 (1H, m); 8,24 (1H, s); 8,40-8,41 (1H, m).

En los Ejemplos siguientes se describen ejemplos ilustrativos de la síntesis de los compuestos de Fórmula I.

EJEMPLO 1

Etapa (a): Éster metílico de ácido 3-(2H-tetrazol-5-il)benzoico

A una solución de ácido 3-cianobenzoico (12,3 g, 0,083 mol) en tolueno (300 ml) se añadieron aziduro sódico (16 g, 0,25 mol) e hidrocloruro de trietilamina (34 g, 0,25 mol), respectivamente. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (300 ml). La fase orgánica se separó y la porción acuosa se aciduló (pH = 1) utilizando HCl concentrado. El precipitado se recogió por filtración y se secó en una estufa para dar 14 g (89%) del tetrazol como un sólido blanco. CI-MS: C8H6N4O2 [M+1] 191,0. El producto obtenido (14 g, 0,074 mol) se suspendió en metanol anhidro seguido de la adición de HCl gaseoso a lo

largo de un período de 20 minutos. La solución caliente se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentró a vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y se recogió por filtración para proporcionar 12,1 g (81%) del intermedio 2 de éster metílico. CI-MS: C9H8N4O2 [M+1] 205,2.

Etapa (b): Éster metílico de ácido 3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoico

El éster metílico sintetizado en la Etapa (a) (12,1 g, 0,059 mol) se diluyó con acetonitrilo (300 ml) y trietilamina (6,6 g, 0,060 mol). Se produjo disolución después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución se trató con cloruro de 4-metoxibencilo (6,6 g, 0,065 mol) y se mantuvo a reflujo durante una noche. Se produjo precipitación al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El disolvente se concentró y el residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con HCl acuoso (1 M, 50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El isómero 2 se aisló analíticamente puro utilizando cromatografía sobre gel de sílice (elución con diclorometano) para dar el compuesto del título (10,5 g, 55%) como un sólido blanco.
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,8 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) ppm. P.f. 105-106°C.

Etapa (c): Ácido 3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoico

El éster preparado en la Etapa (b) (10,4 g, 0,032 mol) se suspendió en tetrahidrofurano acuoso (20 ml, 1:1) seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (4 g, 0,096 mol) en una porción. Se produjo disolución después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se agitó durante 16 horas más. El THF se concentró a vacío y la solución acuosa se aciduló a pH = 1 utilizando HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recristalizó en hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (10 g, 100%) como un sólido blanco.
^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 8,6 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,9 (s, 2H), 3,7 (s, 3H) ppm.

Etapa (d): Cloruro de 3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoílo

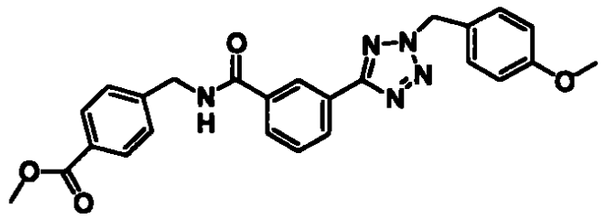
El intermedio de ácido carboxílico (10 g, 0,032 mol) de la Etapa (c) se suspendió en diclorometano seguido de la adición de cloruro de oxalilo (20, 4 g, 0,16 mol)

y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y al cabo de ese tiempo la disolución era casi completa. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter de petróleo y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (9,5 g, 90%) como un sólido blanco.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8,9 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,6 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 3,8 (s, 3H) ppm.

P.f. 122-124°C.

Etapa (e): Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-benzoilamino}metil)benzoico



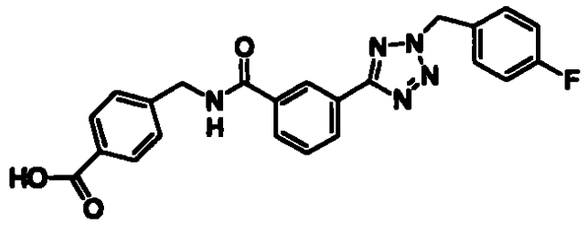
A una solución de hidrocloruro de 4-(aminometil)benzoato de metilo (0,22 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió el cloruro de ácido (0,33 g, 1,01 mmol) preparado en (e). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyó con HCl acuoso (1 M, 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo para dar un sólido blanco (0,38 g, 83%).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 0,4 (t, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,8 (t, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 5,9 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H) ppm.

P.f. 167-168°C.

EJEMPLO 2

Ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)benzoico



El éster (0,065 g, 0,14 mmol) preparado en el Ejemplo 1, Etapa (e) se diluyó con tetrahidrofurano acuoso seguido de la adición de hidróxido de litio monohidratado (0,018 g, 0,4 mmol). Siguiendo las condiciones experimentales descritas en (d) se proporcionó el ácido libre (0,045 g, 71%) como un sólido blanco.

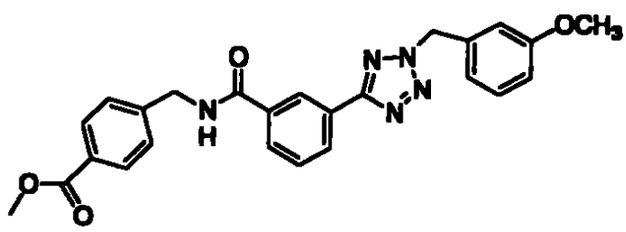
^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 12,8 (s ancho, 1H), 9,4 (5, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (dd, 4H), 6,9 (d, 2H), 5,9 (s, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,7 (s, 3H) ppm.

P.f. 202-205°C.

Sustituyendo el cloruro de 4-metoxibencilo en la Etapa (b) del Ejemplo 1 por un haluro de alquilo apropiadamente sustituido y utilizando las condiciones experimentales descritas para el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes compuestos:

EJEMPLO 3

Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(3-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}-metil)benzoico

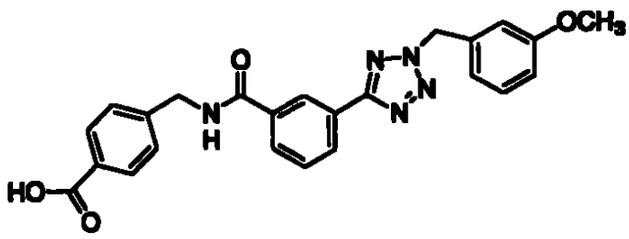


P.f. 153-154°C.

231

EJEMPLO 4

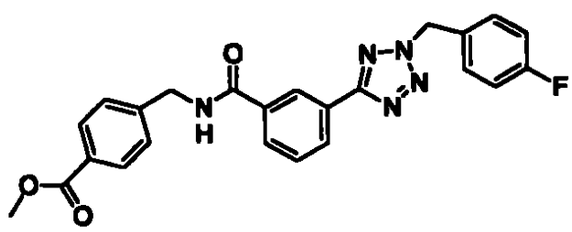
Ácido 4-({3-[2-(3-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)benzoico



P.f. 204-206°C.

EJEMPLO 5

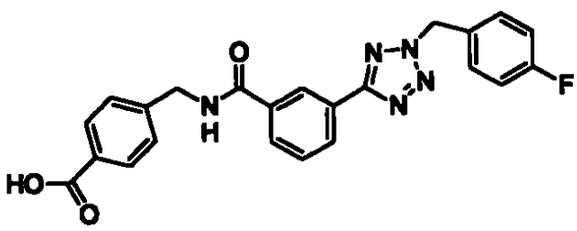
Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(4-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}-metil)benzoico



P.f. 179-178°C.

EJEMPLO 6

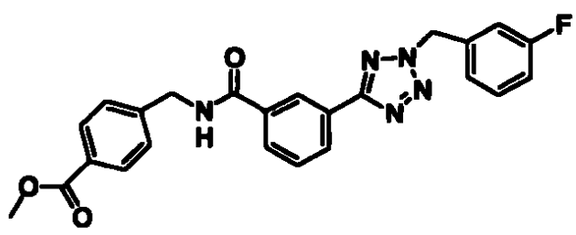
Ácido 4-({3-[2-(4-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)benzoico



P.f. 222-224°C.

EJEMPLO 7

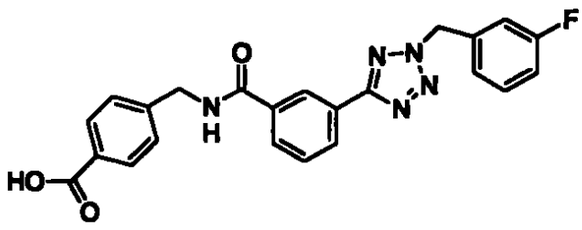
Éster metílico de ácido 4-({3-[2-(3-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}-metil)benzoico



P.f. 157-155°C.

EJEMPLO 8

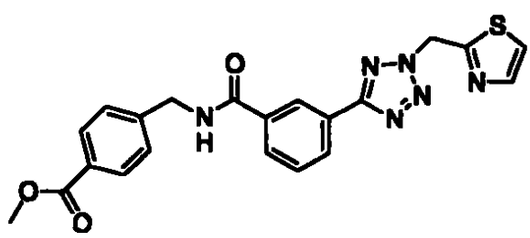
Ácido 4-({3-[2-(3-fluorobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)benzoico



P.f. 217-219°C.

EJEMPLO 9

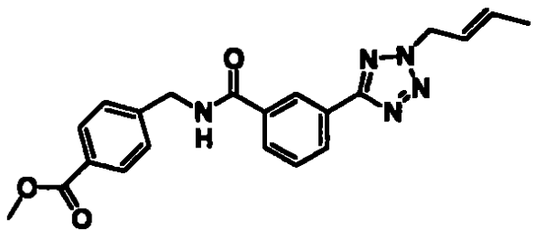
Éster metílico de ácido 4-{[3-(2-tiazol-2-ilmetil-2H-tetrazol-5-il)benzoilamino]-metil}benzoico



P.f. 158-160°C.

EJEMPLO 10

Éster metílico de ácido 4-{[3-(2-but-2-enil-2H-tetrazol-5-il)benzoilamino]metil}-benzoico

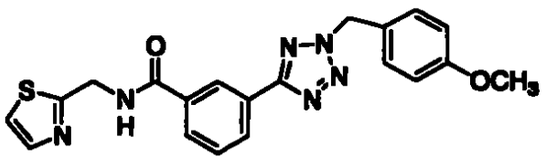


P.f. 107-108°C.

Sustituyendo el hidrocloruro de 4-(aminometil)benzoato de metilo en la Etapa (e) del Ejemplo 1 por una amina apropiadamente sustituida y utilizando las condiciones experimentales descritas para el Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos:

EJEMPLO 11

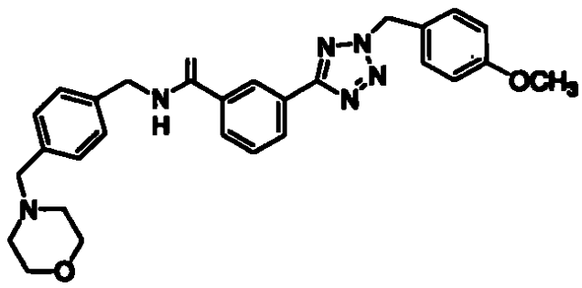
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-tiazol-2-ilmetilbenzamida



P.f. 143-145°C.

EJEMPLO 12

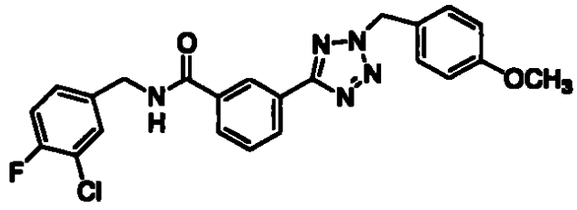
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(4-morfolin-4-ilmetilbencil)benzamida



P.f. 161-162°C.

EJEMPLO 13

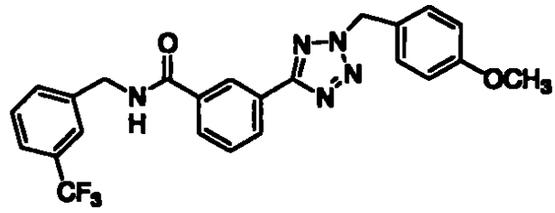
N-(3-Cloro-4-fluorobencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



P.f. 150-151°C.

EJEMPLO 14

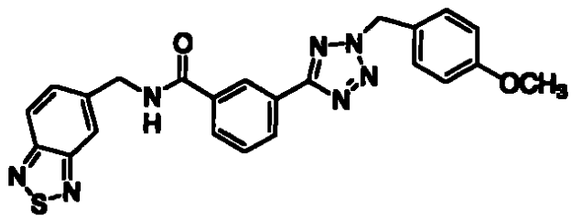
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(3-trifluorometilbencil)benzamida



P.f. 162-163°C.

EJEMPLO 15

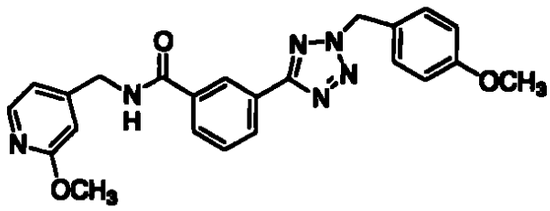
N-2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



P.f. 207-208°C.

EJEMPLO 16

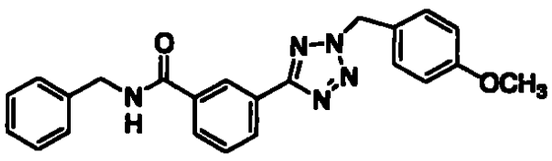
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-metoxipiridin-4-ilmetil)benzamida



P.f. 166-169°C.

EJEMPLO 17

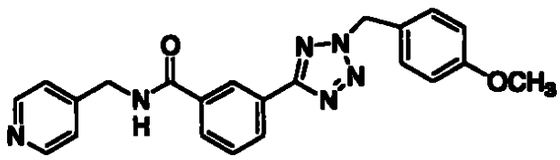
N-Bencil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



P.f. 169-170°C.

EJEMPLO 18

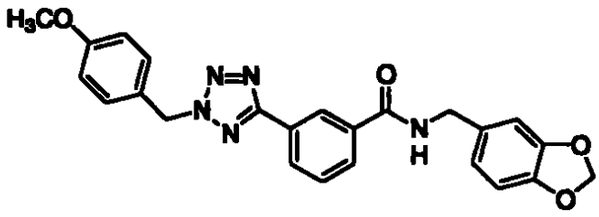
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-piridin-4-ilmetilbenzamida



P.f. 163-164°C.

EJEMPLO 19

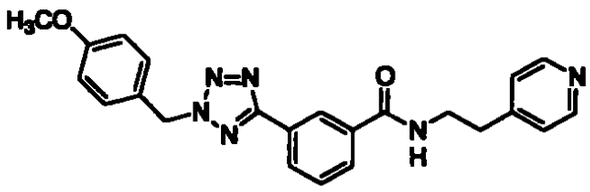
N-1,3-Benzodioxol-5-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



LC/MS: P.M. 443,46, 94,69% de pureza.

EJEMPLO 20

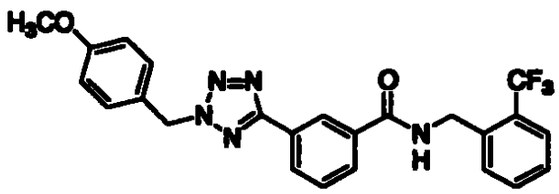
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-piridin-4-iletil)benzamida



LC/MS: P.M. 414,46, 100% de pureza.

EJEMPLO 21

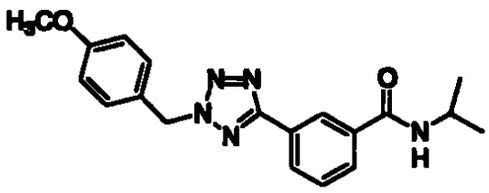
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(2-trifluorometilbencil)benzamida



LC/MS: P.M. 467,45, 94,93% de pureza.

EJEMPLO 22

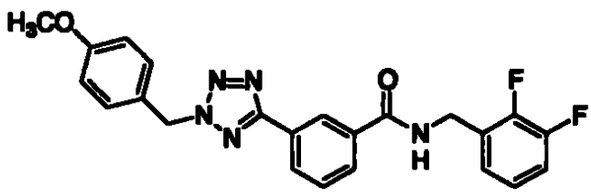
N-Isopropil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



LC/MS: P.M. 351,41, 96,37% de pureza.

EJEMPLO 23

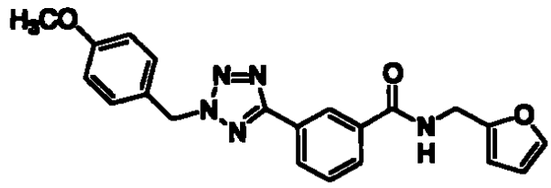
N-(2,3-Difluorobencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



LC/MS: P.M. 453,43, 100% de pureza.

EJEMPLO 24

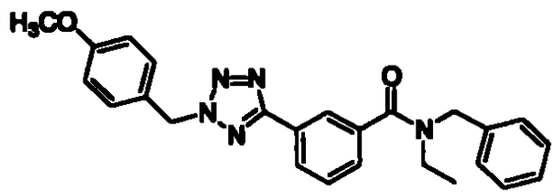
N-Furan-2-ilmetil-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



LC/MS: P.M. 389,41, 100% de pureza.

EJEMPLO 25

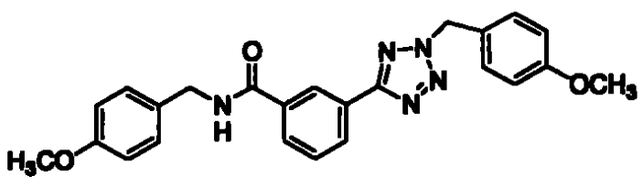
3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(1-feniletil)benzamida



LC/MS: P.M. 427,51, 100% de pureza.

EJEMPLO 26

N-(4-Metoxibencil)-3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida

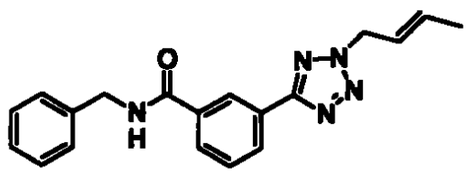


P.f. 159-160°C.

Sustituyendo el cloruro de 4-metoxibencilo y el hidrocloruro de 4-(amino-metil)benzoato de metilo en las Etapas (b) y (e), respectivamente, del Ejemplo 1 por un haluro de alquilo y una amina apropiadamente sustituidos, y utilizando las condiciones experimentales descritas para el Ejemplo 1, se obtuvieron los siguientes compuestos:

EJEMPLO 27

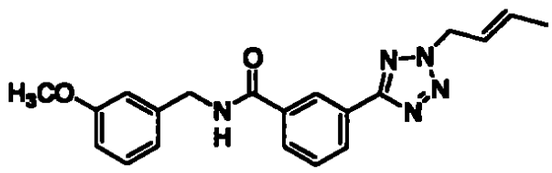
N-Bencil-3-(2-but-2-enil-2H-tetrazol-5-il)benzamida



P.f. 100-101°C.

EJEMPLO 28

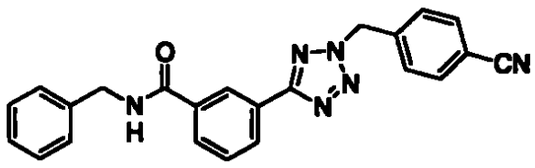
3-(2-But-2-enil-2H-tetrazol-5-il)-N-(3-metoxibencil)benzamida



Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{21}N_5O_2$: C, 66,10%, H, 5,82%; N, 19,27%. Encontrado: C, 66,00%; H, 5,78%, N, 19,23%.

EJEMPLO 29

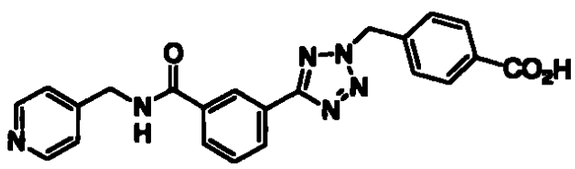
N-Bencil-3-[2-(4-cianobencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida



P.f. 191-192°C.

EJEMPLO 30

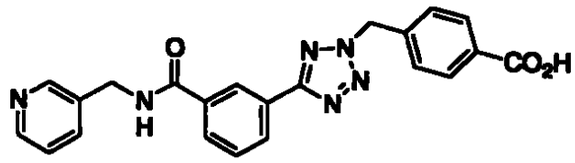
Ácido 4-(5-{3-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico. Sal de TFA



P.f. 222°C con descomposición.

EJEMPLO 31

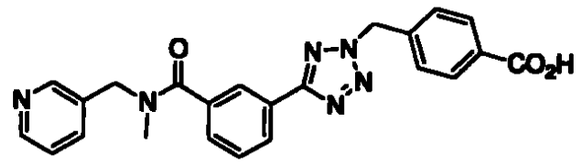
Ácido 4-(5-{3-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico. Sal de TFA



P.f. 253°C con descomposición.

EJEMPLO 32

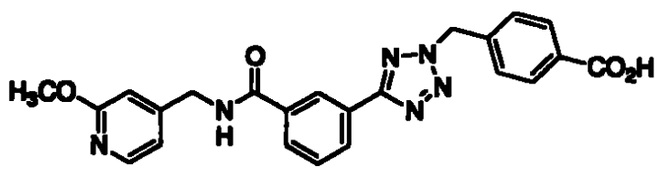
Ácido 4-(5-{3-[(metilpiridin-3-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico. Sal de TFA



P.f. 235°C con descomposición.

EJEMPLO 33

Ácido 4-(5-{3-[(2-metoxipiridin-4-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico. Sal de TFA



P.f. 228°C con descomposición.

EJEMPLO 34

N-(4-Fluorobencil)-2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzamida

Etapa (a): 5-(3-Bromo-4-metoxifenil)-2H-tetrazol

Para formar el tetrazol se utilizó el mismo procedimiento que el descrito en la Etapa (a) del Ejemplo 1. Rendimiento: 9,9 g, 97%.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 7,8 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,5 (s, 3H) ppm.

Etapa (b): 5-(3-Bromo-4-metoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol

Se alquiló el tetrazol sintetizado en la Etapa (a) utilizando las condiciones experimentales descritas en la Etapa (b) del Ejemplo 1. Rendimiento: 8,6 g, 59%.

^{1}HNMR (CDCl3) δ 8,3 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H) ppm.

Etapa (c): Éster metílico de ácido 2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-benzoico

El tetrazol (4 g, 0,011mol) preparado en la Etapa (b) se añadió a un reactor forrado de vidrio que contenía trietilamina (0,73 g, 0,03 mol), difenilfosfinilpropano (0,66 g, 1,6 mmol), acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmol) y metanol anhidro (70 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en 35 kg/cm^2 (500 psi) de monóxido de carbono durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó a fondo con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo para dar agujas cristalinas blancas (1,6 g, 43%).

P.f. 110-111°C.

^{1}HNMR (CDCl3) δ 8,5 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) ppm.

Etapa (d): Ácido 2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoico

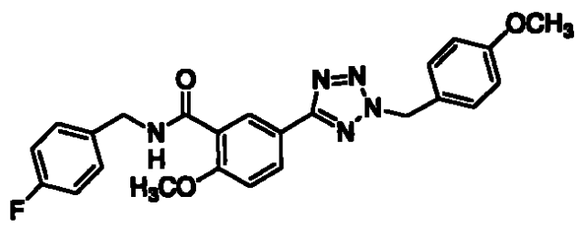
El éster (0,91 g, 2,57 mmol) obtenido en la Etapa (c) se convirtió en el correspondiente ácido carboxílico utilizando las condiciones de reacción descritas en la Etapa (c) del Ejemplo 1. **Rendimiento: 0,57 g, 65%.**

^{1}HNMR (CDCl3) δ 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) ppm.

Etapa (e): Cloruro de 2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoílo

Se preparó el cloruro de ácido a partir del ácido carboxílico (0,52 g, 1,54 mmol, Etapa (d)) utilizando las condiciones de reacción previamente descritas para la Etapa (d) del Ejemplo 1. El producto bruto (0,57 g, sólido de color canela) se utilizó sin caracterización adicional.

Etapa (f): N-(4-Fluorobencil)-2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-benzamida



El cloruro de ácido bruto (0,2 g, 0,56 mmol) obtenido en la Etapa (e) se recogió en diclorometano (2 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 4-fluorobencilamina (0,07 g, 0,56 mmol) y trietilamina (0,062 g, 0,61 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyó con HCl acuoso (1 M, 5 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El sólido resultante se trituró con éter de petróleo/éter dietílico (1:1) para proporcionar un sólido amarillo pálido (0,18 g, 72%).

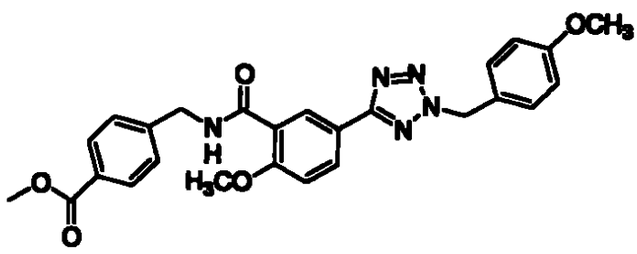
^{1}HNMR (CDCl3) δ 8,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 6,9 (d, 2H), 5,7 (s, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) ppm.

P.f. 156-158°C.

Sustituyendo la 4-fluorobencilamina en la Etapa (f) del Ejemplo 27 por una amina apropiadamente sustituida, se obtuvieron los correspondientes derivados de tetrazol-amida:

EJEMPLO 35

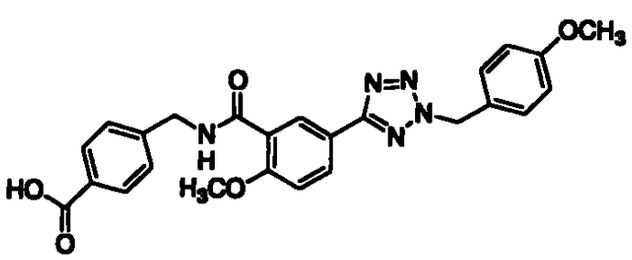
Ácido 4-({2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoico



P.f. 177-178°C.

EJEMPLO 36

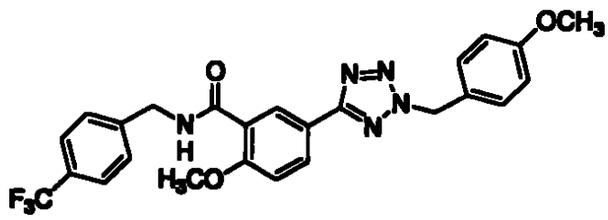
Ácido 4-({2-metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)-benzoico



P.f. 207-209°C.

EJEMPLO 37

2-Metoxi-5-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida



P.f. 188-190°C.

EJEMPLO 38

Hidrocloruro de bencil-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencil}amina

Etapa (a): {3-[2-(4-Metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]fenil}metanol

El cloruro de ácido (2,5 g, 7,6 mmol) preparado en la Etapa (d) del Ejemplo 1 se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio ("LAH") (0,58 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente a lo largo de dos horas. Se añadió gota a gota HCl acuoso para inactivar el exceso de LAH. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El líquido viscoso resultante se trituró con hexano/éter dietílico para proporcionar un sólido amarillo pálido (1,9 g, 84%).

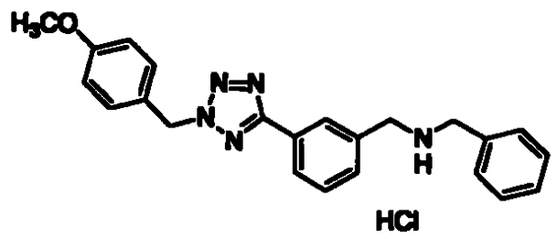
P.f. 70-72°C.

Etapa (b): 5-(3-Bromometilfenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol

El alcohol (1 g, 3,37 mmol) de la Etapa (a) se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución de tribromuro de fósforo (1 g, 3,7 mmol) en diclorometano (75 ml). La solución se agitó durante 16 horas y luego se concentró a vacío. El residuo obtenido se trituró con hexano y se recogió por filtración para proporcionar un sólido blanco (1,17 g, 92%).

^{1}HNMR (CDCl3) δ 8,2 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,8 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,7 (s, 3H) ppm.

Etapa (c): Hidrocloruro de bencil-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencil}-amina



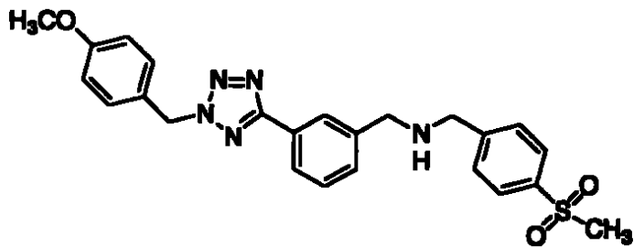
El haluro de alquilo (0,42 g, 1,06 mmol) preparado en la Etapa (b) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) seguido de la adición de bencilamina (0,24 g, 2,2 mmol). La solución se mantuvo a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con acetato de etilo, se filtró y el filtrado se concentró. La base libre se aisló en pura como un líquido incoloro utilizando cromatografía sobre gel de sílice (elución con diclorometano/THF). El compuesto se recogió en éter dietílico y se precipitó como la sal de HCl nada más tratarla con HCl gaseoso. El sólido (0,25 g, 57%) se recogió por filtración.

P.f. 159-161°C.

Si la bencilamina en la Etapa (c) del Ejemplo 38 se reemplaza por una amina o un alcohol apropiadamente sustituidos, se obtendrán los siguientes compuestos:

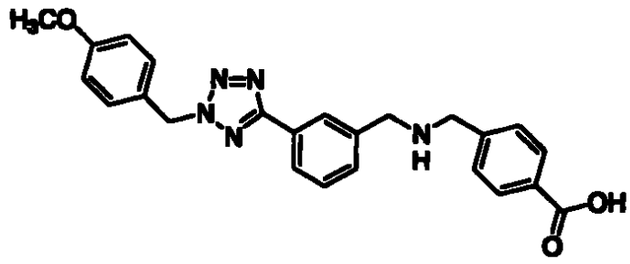
EJEMPLO 39

(4-Metanosulfonilbencil)-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencil}amina



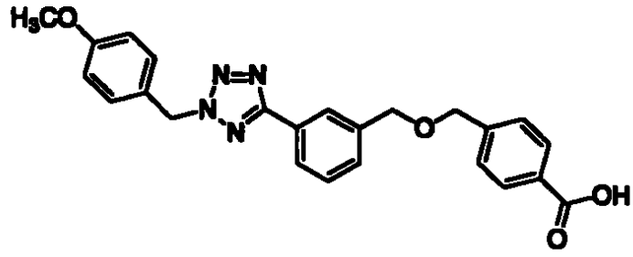
EJEMPLO 40

Ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]bencilamino}metil)benzoico



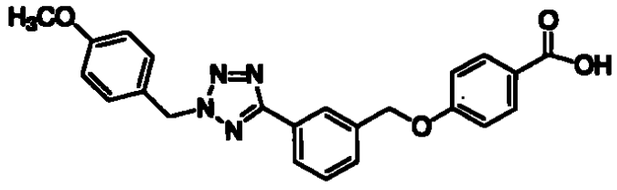
EJEMPLO 41

Ácido 4-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benciloximetil}benzoico



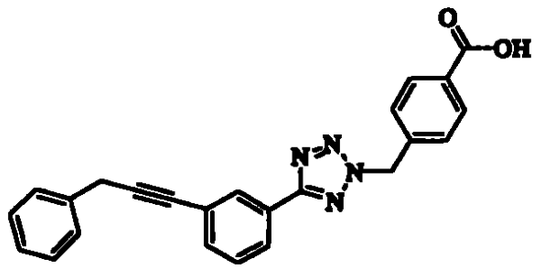
EJEMPLO 42

Ácido 4-{3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benciloxi}benzoico



EJEMPLO 43

Ácido 4-{5-[3-(3-fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico



Etapa (a): 5-(3-yodofenil)-2H-tetrazol

El 3-yodobenzonitrilo (3,6 g, 16,6 mmol) se convirtió en el correspondiente tetrazol (4,1 g, 91%) utilizando las condiciones de reacción previamente descritas en le Etapa (a) del Ejemplo 1.

CI-MS: $C_7H_5IN_2$ [M+1] 273,0.

Etapa (b): Éster terc-butílico de ácido 4-[5-(3-yodofenil)tetrazol-2-ilmetil]benzoico

El tetrazol (4 g, 14,7 mmol) preparado en la Etapa (a) se alquiló utilizando las condiciones de reacción previamente descritas en la Etapa (b) del Ejemplo 1 para dar el 2-regioisómero analíticamente puro (3 g, 44%) y el 1-regioisómero (0,54 g, 8%), respectivamente.

^{1}HNMR (CDCl3) 2-regioisómero δ 8,5 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,8 (s, 2H), 1,6 (s, 9H) ppm. ^{1}HNMR (CDCl3) 1-regioisómero δ 8,0 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,3-7,1 (m, 3H), 5,6 (s, 2H), 1,6 (s, 9H) ppm.

Etapa (c): Ácido 4-[5-(3-yodofenil)tetrazol-2-ilmetil]benzoico

El éster (2,5 g, 5,41 mmol) preparado en la Etapa (b) se suspendió en diclorometano (20 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (5 ml). La solución se agitó durante 16 horas a 25°C y luego se concentró a vacío. El sólido blanco resultante se trituró con hexano/éter dietílico y el ácido carboxílico (2,1 g, 100%) se recogió por filtración.

P.f. 241-242°C.

Etapa (d): Ácido 4-{5-[3-(3-fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico

El derivado de yodo (1 g, 2,46 mmol) preparado en la Etapa (c) se disolvió en

dimetilformamida (10 ml) seguida de la adición de diisopropiletilamina (1,3 g, 9,8 mmol), yoduro de cobre (I) (0,17 g, 0,89 mmol), 3-fenil-1-propino (0,40 g, 3,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,34 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción oscura se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con volúmenes iguales de acetato de etilo y HCl acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El líquido obtenido se purificó utilizando cromatografía sobre gel de sílice (elución con diclorometano/tetrahidrofurano) para dar un sólido de color crema (0,37 g, 38%).

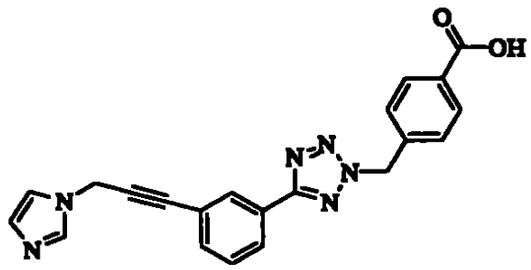
P.f. 195-198°C.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ 13,0 (s ancho, 1H), 8,0-7,9 (m, 4H), 7,7-7,2 (m, 9H), 6,1 (s, 2H), 3,9 (s, 2H) ppm.

Si el 3-fenil-1-propino en la Etapa (d) del Ejemplo 43 se reemplaza por un propino apropiadamente 3-sustituido, se obtendrán los siguientes compuestos:

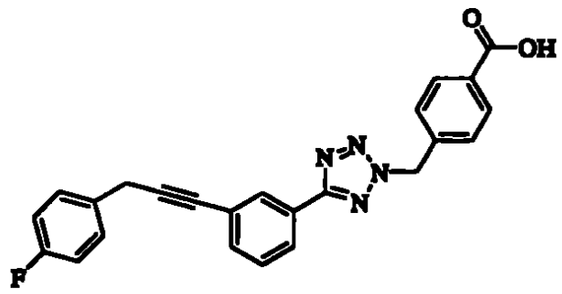
EJEMPO 44

Ácido 4-{5-[3-(3-imidazol-1-ilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico



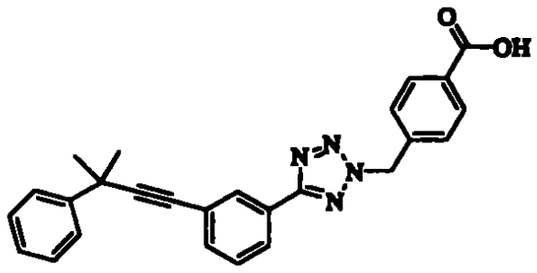
EJEMPLO 45

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico



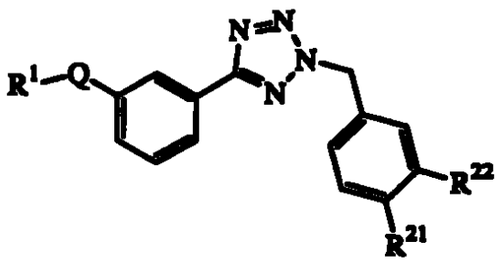
EJEMPLO 46

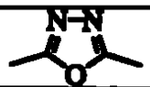
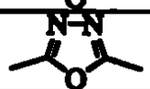
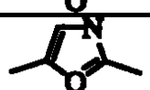
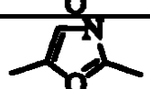
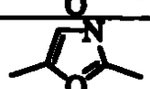
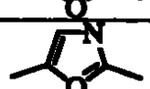
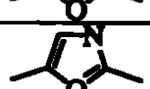
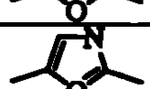
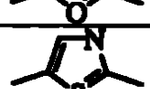
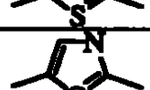
Ácido 4-{5-[3-(3-metil-3-fenilbut-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico



Los compuestos de la siguiente Tabla A de Ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos ilustrados anteriormente en los Esquemas 6 a 10.

Tabla A de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^1	Q	R^{21}	R^{22}	Datos caracterizantes
A1	Bencilo ("Bn")		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 439 $[M^-]^+$
A2	Fenilo ("Ph")		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 425 $[M^-]^+$
A3	Ph		$COOC(CH_3)_3$	H	MS: m/z (APCI, AP+) 479 $[M^-]^+$
A4	Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 424 $[M^-]^+$
A5	Ph		F	F	MS: m/z (APCI, AP+) 416 $[M^-]^+$
A6	4-CH_3OPh		$COOC(CH_3)_3$	H	MS: m/z (APCI, AP+) 510 $[M^-]^+$
A7	4-CH_3OPh		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M^-]^+$
A8	4-CH_3OPh		F	F	MS: m/z (APCI, AP+) 446 $[M^-]^+$
A9	4-CH_3OPh		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 470 $[M^-]^+$
A10	4-Cl-Ph		COOH	H	MS: m/z (APCI, AP+) 490 $[M^-]^+$

Los compuestos de la Tabla A de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-{5-[3-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (A1);

Ácido 4-{5-[3-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (A2);

Éster terc-butílico de ácido 4-{5-[3-(5-feniloxazol-2-il)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (A3);

Ácido 4-{5-[3-(5-feniloxazol-2-il)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (A4);

2-(3,4-Difluorobencil)-5-[3-(5-feniloxazol-2-il)fenil]-2H-tetrazol (A5).

Éster terc-butílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-tetrazol-2-ilmetil)benzoico (A6);

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-tetrazol-2-ilmetil)benzoico (A7);

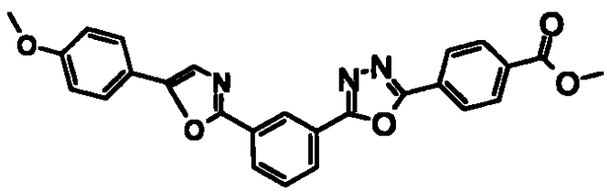
2-(3,4-Difluorobencil)-5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-2H-tetrazol (A8),

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico (A9), y

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-clorofenil)oxazol-2-il]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico (A10).

EJEMPLO B1a

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)benzoico



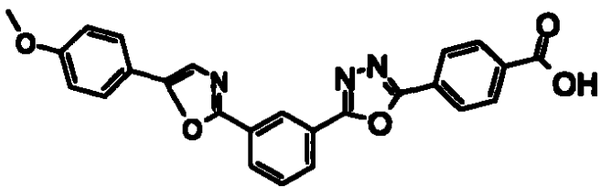
Utilizando el procedimiento del Ejemplo B2a siguiente y el éster metílico de ácido 4-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il}benzoil}hidrazinocarbonil)benzoico de la Preparación 9 como material de partida, se obtuvieron 0,21 g (48%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M]^+$.

752

EJEMPLO B1

Síntesis de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico



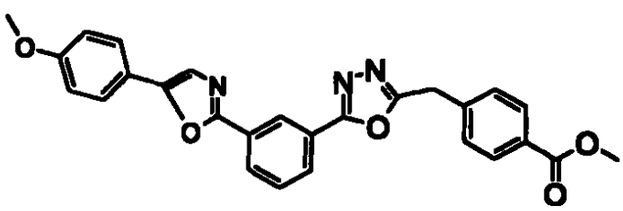
Utilizando el procedimiento del Ejemplo B2 siguiente y el éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)benzoico del Ejemplo B1a como material de partida, se obtuvieron 0,09 g (45%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 440 $[M^{\cdot}]^{+}$.

NMR: DMSO ^{1}H δ (ppm) 3,81 (3H, s); 7,07-7,09 (2H, m); 7,68-7,83 (5H, m); 8,15-8,17 (2H, m); 8-25,8,33 (4H, m); 8,71-8,72 (1H, m).

EJEMPLO B2a

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)benzoico



Se disolvieron 0,24 g (0,49 mmol) del éster metílico de ácido 4-[2-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil-hidrazino-2-oxoetil]benzoico de la Preparación 8 en aproximadamente 10 ml de ácido polifosfórico. La mezcla se agitó a 90-100°C durante 1 hora antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc/THF/Et_2O 1:1:1 (2 veces). Los extractos se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y luego se secaron ($MgSO_4$). El producto

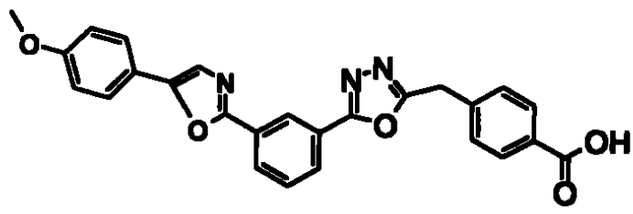
sólido se suspendió en EtOAc caliente y se filtró. Se secó en una estufa a vacío durante una noche a 70°C para obtener 0,13 g (57%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 468 $[M^-]^+$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s); 7,04-7,07 (2H, m); 7,54-7,56 (2H, m); 7,57-7,79 (4H, m); 7,91-7,96 (2H, m); 8,05-8.08 (1H, m); 8,25-8,27 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

EJEMPLO B2

Síntesis de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)benzoico



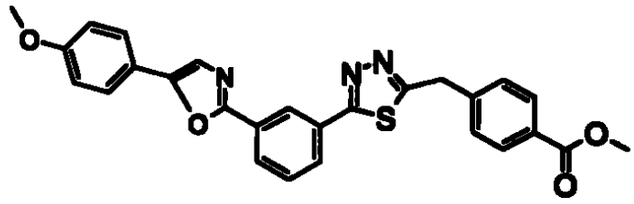
A una solución de 0,25 g (0,53 mmol) del éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)benzoico del Ejemplo B2a en una mezcla de 5:2:1 de THF/metanol/agua se añadió 1,0 ml (1,0 mmol) de NaOH 1 N. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente antes de concentrarla en un evaporador rotatorio. Se repartió entre éter y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se aciduló con HCl 6 M. La capa acuosa se extrajo con Et_2O/EtOAc 1:1 (2 veces), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron ($MgSO_4$). Se obtuvo un sólido en MeOH. Se filtró y se secó en una estufa a vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar 0,068 g (28%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 454 $[M^-]^+$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,81 (3H, s); 4,49 (2H, s); 7,04-7,08 (2H, m); 7,72-7,79 (3H, m); 7,88-7,99 (2H, m); 8,05-8,08 (1H, m); 8,22-8,28 (1H, m); 8,53-8,54 (1H, m).

EJEMPLO B3a

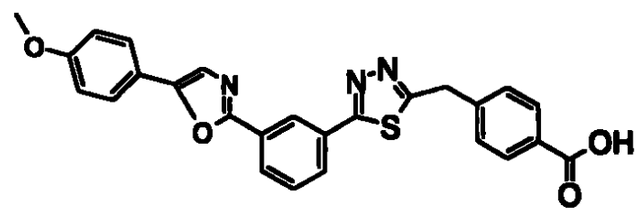
Síntesis de éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)benzoico



A una suspensión de 0,25 g (0,51 mmol) del éster metílico de ácido 4-[2-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]benzoil}hidrazino)-2-oxoetil]benzoico de la Preparación 8 en 10 ml de dioxano seco se añadió P_2S_5 en una porción. La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente y de añadir aproximadamente 20 ml de agua. Se agitó durante 2 horas y luego el producto sólido se separó por filtración. Se trituró en MeOH caliente y se filtró. Se disolvió en THF y se filtró a través de un tapón de gel de sílice instantánea con THF como eluyente. La concentración dio 0,18 g (73%) del producto deseado. Se utilizó directamente en el procedimiento del Ejemplo B3 sin caracterización.

EJEMPLO B3

Síntesis de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)benzoico



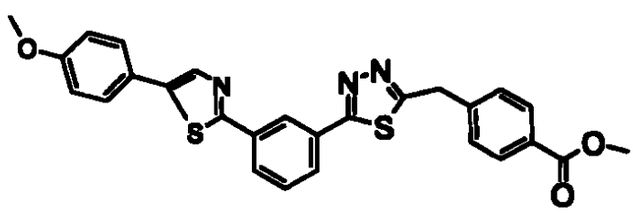
Utilizando el procedimiento del Ejemplo B2 y 0,18 g (0,37 mmol) del éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)benzoico del Ejemplo B3a como material de partida, se obtuvieron 0,079 g (46%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 470 $[M]^+$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 4,63 (2H, s); 7,05-7,08 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m); 7,67-7,79 (4H, m); 7,81-8,02 (2H, m); 8,02-8,04 (2H, m); 8,17-8,19 (1H, m); 8,20-8,21 (1H, m); 8,52-8,53 (1H, m).

EJEMPLO B4a

Síntesis de éster metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilmetil)benzoico



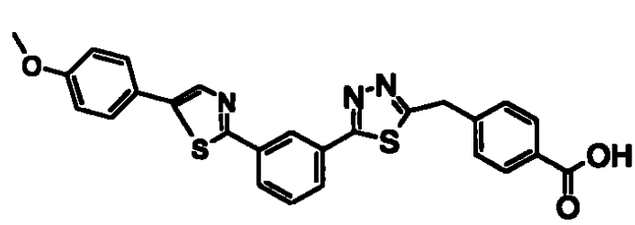
Utilizando el procedimiento del Ejemplo B3a y 0,33 g (0,65 mmol) del éster metílico de ácido 4-[2-(N'-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzoil}hidrazino)-2-oxoetil]benzoico de la Preparación 14 como material de partida, se obtuvieron 0,18 g (55%) del producto deseado.

MS: m/z (APCI, AP+) 500 $[M]^+$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 3,83 (3H, s); 4,64 (2H, s); 7,01-7,03 (2H, m); 7,37-7,67 (5H, m); 7,91-8,22 (4H, m); 8,23 (1H, s); 8,43-8,44 (1H, m).

EJEMPLO B4

Síntesis de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)benzoico



Utilizando el procedimiento del Ejemplo B3 y 0,16 g (0,32 mmol) del éster

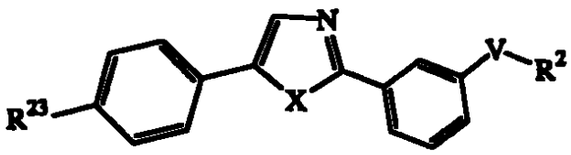
metílico de ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico del Ejemplo B4a, se obtuvieron 0,023 g (16%) del producto deseado.

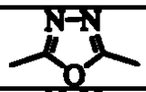
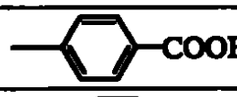
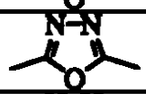
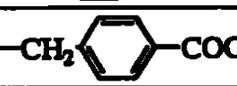
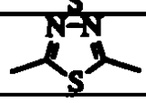
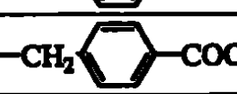
MS: m/z (APCI, AP-) 487 $[M^-]^-$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,79 (3H, s); 4,62 (2H, s); 7,01-7,03 (2H, m); 7,45-7,88 (5H, m); 7,90-8,22 (4H, m); 8,24 (1H, s); 8,43-8,44 (1H, m).

Los compuestos de la siguiente Tabla B de Ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos ilustrados anteriormente en los Esquemas 6 a 10 y en las preparaciones y procedimientos.

Tabla B de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	X	V	R^2	Datos caracterizantes
B1	CH_3O	O			Véase antes
B2	CH_3O	O			Véase antes
B3	CH_3O	O			Véase antes
B4	CH_3O	S			Véase antes

Los compuestos de la Tabla B de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico (B1);

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-benzoico (B2);

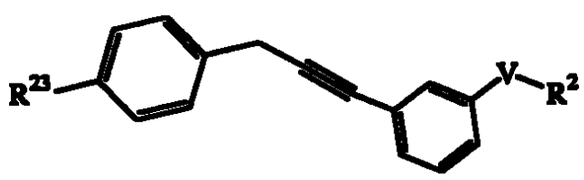
Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)oxazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-

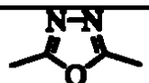
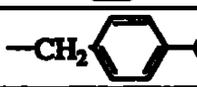
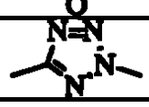
benzoico (B3); y

Ácido 4-(5-{3-[5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico (B4).

Los compuestos de la siguiente Tabla C de Ejemplos se prepararon de acuerdo con los métodos ilustrados anteriormente en los Esquemas 6 a 10 o en los Esquemas 1 a 5.

Tabla C de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	V	R^2	Datos caracterizantes
C1	H			MS: m/z (APCI, AP+) 381 $[M^-]^+$
C2	F			MS: m/z (APCI, AP+) 429 $[M^-]^+$
C3	H			MS: m/z (APCI, AP+) 395 $[M^-]^+$
C4	F			P.f. 210-212°C

Los Compuestos de la Tabla C de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-{5-[3-(3-fenilprop-1-inil)fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]benzoico (C1);

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico (C2);

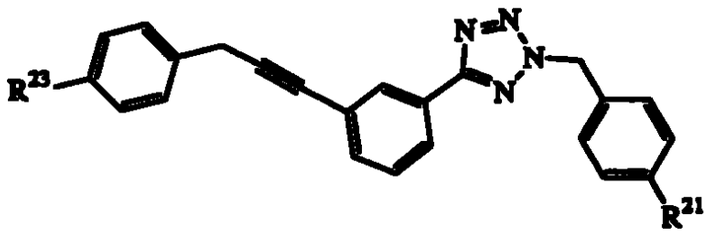
Ácido 4-{5-[3-(3-fenilprop-1-inil)fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil}benzoico (C3); y

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico (C4).

Los compuestos de la Tabla D de Ejemplos se prepararon como se describe a

continuación:

Tabla D de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	R^{21}	Datos caracterizantes
D1	F	SO_3H	Véase más adelante
D2	F	PO_3H_2	Véase más adelante
D3	F	OCH_2COOH	Véase más adelante
D4	H	$S(O)_2NH_2$	P.f. 158-159°C
D5	F	$S(O)_2CH_3$	P.f. 101-104°C
D6	H	CH_2NH_2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) d ppm 8,08 (s, ancho,2H), 8,00 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (s, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,91 (s, 2H)
D7	H	$CH_2N(H)C(O)(CH_2)_2CH_3$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D) d ppm 8,25 (t, ancho, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,82 (t, 3H)
D8	H	$CH_2N(H)C(O)CH_3$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D) d ppm 8,29 (t, ancho, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,82 (s, 3H)

EJEMPLO D1

Síntesis de ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-bencenosulfónico

Etapa (a): 5-(3-Bromofenil)-2H-tetrazol

Una mezcla de 3-bromobenzonitrilo (30,00 g, 164,8 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con hidrocloruro de trietilamina (68,05 g, 494,4 mmol) y aziduro sódico (32,14 g, 494,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml), se separaron las capas y la porción acuosa se aciduló a pH 1 utilizando HCl concentrado. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 34,96 g del producto (94,3% de rendimiento).

NMR (DMSO-d_6); 9,19-8,18 (m, 1H), 8,04-8,02 (dd, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,57-7,53 (t, 1H).

MS (APCI) M+1 = 224,9.

P.f. 151,0-152,0°C.

Etapa (b): Sal sódica de ácido 4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]-bencenosulfónico

Una solución de 5-(3-bromofenil)-2H-tetrazol (0,8 g, 3,55 mmol) en DMF (15 ml) se trató con trietilamina (0,6 ml, 4,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se añadió 4-bromometilbencenosulfonato de sodio (1,17 g, 4,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se trató con ácido acético y se evaporó de nuevo a sequedad. El sólido blanco se trituró con acetato de etilo/metanol 4:1, el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo/metanol 4:1 y se secó en una estufa a vacío para proporcionar 1,10 g de un sólido blanco (78,3% de rendimiento).

NMR (DMSO-d_6); 8,14 (m, 1H), 8,04-8,01 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,62-7,60 (d, 2H), 7,51-7,48 (t, 1H), 7,36-7,34 (d, 2H), 5,99 (s, 2H).

MS (APCI) M-1 = 395,0.

P.f. >250,0°C.

Etapa (c): Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-bencenosulfónico

Una suspensión de sal sódica de ácido 4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]-bencenosulfónico (0,50 g, 1,27 mmol) en DMF (3 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio ("$Pd(PPh_3)_4$", 0,29 g, 0,25 mmol), CuI (cantidad catalítica) y 1-fluoro-4-prop-2-inilbenceno (0,42 g, 3,1 mmol) y la mezcla se desgaseó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 15 minutos a 100°C, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó sobre gel de sílice. La mezcla se purificó en una columna sobre gel de sílice de 3,5 x 15 cm eluyendo con acetato de etilo ("EtOAc")-metanol ("MeOH") 4:1 con ácido acético ("AcOH") al 1%. La evaporación y trituración con éter proporcionaron 0,52 g de un sólido anaranjado (8,26% de rendimiento).

NMR (DMSO-d_6); 8,03-7,99 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 6H), 7,46-7,42 (dd, 1H), 7,36-7,33 (d, 2H), 7,19-7,15 (t, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

MS (APCI) M+1 pequeño = 449,0.

EJEMPLO D2

Síntesis de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-fosfónico

Etapa (a): Éster dimetílico de ácido {4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]bencil}-fosfónico

A una solución de 5-(3-bromofenil)-2H-tetrazol (0,5 g, 2,2 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de cesio (0,94 g, 2,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esto se añadió éster dimetílico de ácido (4-bromometil-bencil)fosfónico (0,85 g, 3,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad.

El aceite amarillo claro se disolvió en cloroformo y se evaporó sobre gel de sílice. La mezcla en gel de sílice se purificó en una columna sobre gel de sílice de 3,5 x

15 cm eluyendo con acetato de etilo/metanol 9:1. La evaporación de las fracciones apropiadas seguida de secado, proporcionó 0,85 g de un aceite gomoso (90,4% de rendimiento). El aceite amarillo claro se purificó de nuevo en una columna sobre gel de sílice de 5 x 15 cm eluyendo con acetato de etilo. Al secar se obtuvieron 0,64 g de un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$); 8,28-8,27 (m, 1H), 8,07-8,05 (dd, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 6H), 5,77 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

MS (APCI sin pico M+1.

Etapa (b): Éster dimetílico de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}-tetrazol-2-ilmetil)bencil]fosfónico

Esta reacción se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo D1, Etapa (c), utilizando éster dimetílico de ácido {4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]bencil}-fosfónico (0,61 g, 1,33 mmol) en lugar de sal sódica de ácido 4-[5-(3-bromofenil)-tetrazol-2-ilmetil]bencenosulfónico. Esto proporcionó 0,27 g de un aceite amarillo (42,6% de rendimiento).

NMR ($CDCl_3$); 8,21 (s, 1H), 8,07-8,04 (dd, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 8H), 7,05-7,00 (t, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

MS (APCI) sin picos M+1 o M-1.

Etapa (c): Ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-bencil)fosfónico

Una solución de éster dimetílico de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)bencil]fosfónico (0,25 g, 0,53 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se enfrió a 0°C y luego se trató con yoduro de trimetilsililo (0,23 ml, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se apartó del baño refrigerante y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio sin calentar y el residuo se trató con cloroformo. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con cloroformo, se trituró con éter caliente, se recogió por filtración y se secó. La cromatografía de líquidos de alta eficacia ("HPLC") indica que este sólido es 65% puro.

El sólido se calentó en hexano/acetato de etilo 1:1, se enfrió a temperatura

762

ambiente, se recogió por filtración y se secó. El sólido impuro se lavó con una pequeña cantidad de metanol, se recogió, se lavó con metanol y se secó. Esto proporcionó 0,0766 g de un sólido amarillo.

NMR (DMSO-d_6); 8,03-7,98 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,96-2,90 (d, 2H).

MS (APCI) M+1 = 463,1.

EJEMPLO D3

Síntesis de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-fenoxi]acético

Etapa (a): Éster terc-butílico de ácido {4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]-fenoxi}acético

Esta reacción se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 2D, Etapa (a), utilizando 5-(3-bromofenil)-2H-tetrazol (0,87 g, 2,89 mmol) y éster terc-butílico de ácido (4-bromometilfenoxi)acético (0,50 g, 2,22 mmol) en lugar de éster dimetílico de ácido (4-bromometilbencil)fosfónico. Esto proporcionó 0,85 g de un aceite claro (84,6% de rendimiento).

NMR ($CDCl_3$); 8,28 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,58-7,55 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,90-6,88 (d, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

MS (APCI) M+1 = 445,0.

Etapa 2: Éster terc-butílico de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}-tetrazol-2-ilmetil)fenoxi]acético

Esta reacción se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo D1, Etapa (c), utilizando 1-fluoro-4-prop-2-inilbenceno (0,23 g, 1,7 mmol) y éster terc-butílico de ácido {4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]fenoxi}acético (0,30 g, 0,67 mmol) en lugar de sal sódica de ácido 4-[5-(3-bromofenil)tetrazol-2-ilmetil]bencenosulfónico. Esto proporcionó 0,23 g del producto (68,5% de rendimiento).

NMR ($CDCl_3$); 8,21 (s, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,05-6,90 (t, 2H), 6,89-6,87 (d, 3H), 5,72 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,48 (s,

9H).

MS (APCI) M+1 (-t-Bu) = 443,1.

Etapa 3: Ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenoxi]-acético

Una solución de éster terc-butílico de ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenoxi]acético (0,19 g, 0,38 mmol) en ácido trifluoroacético ("TFA") (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos y luego se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter, se evaporó, se trituró de nuevo con éter/hexano, se evaporó y luego se trituró con hexano/acetato de etilo 3:1. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano/acetato de etilo 3:1 y se secó para dar 0,1047 g de un sólido anaranjado (59,11% de rendimiento).

NMR (DMSO-d_6) 12,99 (s ancho, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,36 (d, 2H), 7,19-7,17 (t, 2H), 6,92-6,90 (d, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,64 (s ancho, 2H), 3,90 (s, 2H).

MS (APCI) M-1 = 441,0.

P.f. 158,2-159,6°C.

Ciertos compuestos de la Tabla D de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo N°):

4-{5-[3-.(3-Fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}bencenosulfonamida (D4);

5-{3-[3-(4-Fluorofenil)prop-1-inil]fenil}-2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol (D5);

4-{5-[3-(3-Fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}bencilamina (D6);

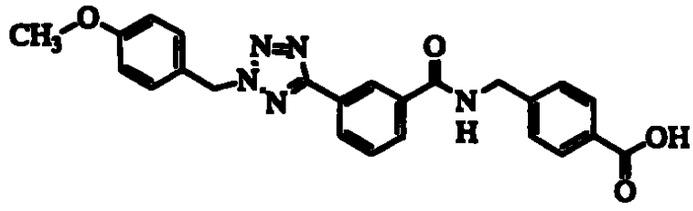
N-(4-{5-[3-(3-Fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}bencil)butiramida (D7); y

N-(4-{5-[3-(3-Fenilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}bencil)acetamida (D8).

El compuesto del Ejemplo E1 se preparó adaptando los métodos descritos anteriormente.

EJEMPLO E1

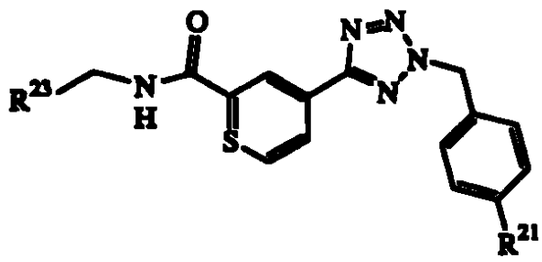
Sal de ácido trifluoroacético con ácido 4-({3-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]benzoilamino}metil)benzoico

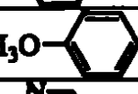
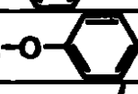
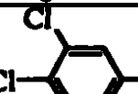


(P.f. 202-205°C).

Se prepararon compuestos adicionales de esta invención adaptando los métodos descritos anteriormente y se muestran seguidamente en la Tabla F de Ejemplos.

Tabla F de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	S	R^{21}	Datos caracterizantes
F1[1]		CH	COOH	P.f. 222°C (con descomposición)
F2[1]		CH	COOH	P.f. 253°C (con descomposición)
F3		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 143-144°C
F4		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 178-179°C
F5		N	-C≡N	P.f. 178-179°C
F6		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 145-146°C
F7		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 174-175°C
F8		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 100-103°C
F9		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 147-150°C
F10		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 150-152°C
F11		N	$S(O)_2CH_3$	P.f. 173-174°C
F12		N	COOH	P.f. 193-194°C

(1) sal de ácido trifluoroacético

Los compuestos de la Tabla F de Ejemplos tienen los siguientes nombres quí-

micos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-(5-{3-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético (F1);

Ácido 4-(5-{3-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético (F2);

(Piridin-4-ilmetil)amida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F3);

(Pirimidin-5-ilmetil)amida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F4);

(Piridin-4-ilmetil)amida de ácido 4-[2-(4-cianobencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F5);

4-Metoxibencilamida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F6);

(Piridin-3-ilmetil)amida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F7);

4-Fenoxibencilamida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridina-2-carboxílico (F8);

Indan-1-ilamida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F9);

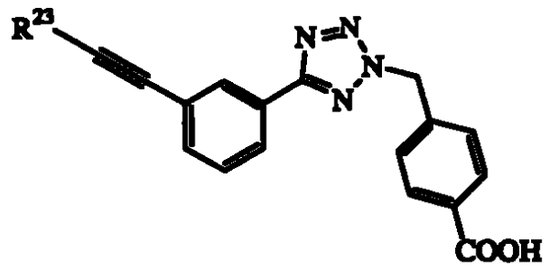
3,4-Diclorobencilamida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F10);

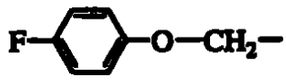
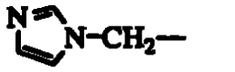
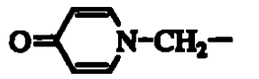
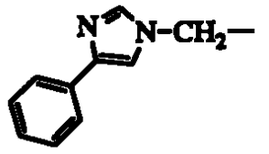
4-Pirazol-1-ilbencilamida de ácido 4-[2-(4-metanosulfonilbencil)-2H-tetrazol-5-il]piridina-2-carboxílico (F11); y

Ácido 4-{5-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)piridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}-benzoico (F12).

Se prepararon compuestos adicionales de esta invención adaptando los métodos descritos anteriormente y se muestran seguidamente en la Tabla G de Ejemplos.

Tabla G de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	Datos caracterizantes
G1	Ph	P.f. 226-228°C
G2	Ph-CH_2CH_2-	P.f. 198-199°C
G3	$(CH_3)_2CHCH_2$-	P.f. 192-193°C
G4		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 4,8 (s, 2 H), 5,8 (s, 2 H), 6,9 (m, 4 H), 7,4 (m, 4 H), 8,0 (m, 3 H), 8,1 (s, 1 H)
G5		1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 5,4 (s, 2 H), 6,1 (s, 2 H), 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,6 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,7 (dt, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,9 (s, 1 H), 7,9 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,1 (m, 2 H), 9,2 (s, 1 H)
G6		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 5,0 (s, 2 H), 5,8 (s, 2 H), 6,9 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,4 (m, 4 H), 7,9 (dd, J = 7,9 Hz, 6 H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,1 (s, 1 H)
G7		1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 5,1 (s, 2 H), 5,7 (s, 2 H), 7,2 (s, 1 H), 7,2 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,3 (m, 4 H), 7,4 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,6 (s, 2 H), 7,9 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,0 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 8,5 (s, 1 H)
G8	Ph-$C(CH_3)H$-	

Los compuestos de la Tabla G de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-[5-(3-feniletinilfenil)tetrazol-2-ilmetil]benzoico (G1);

Ácido 4-{5-[3-(4-fenilbut-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil]benzoico (G2);

Ácido 4-{5-[3-(4-metilpent-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil]benzoico (G3);

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenoxi)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico (G4);

Ácido 4-{5-[3-(3-imidazol-1-ilprop-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (G5);

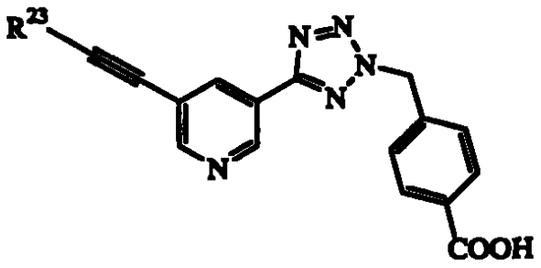
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-oxo-4H-piridin-1-il)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico (G6);

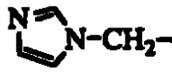
Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fenilimidazol-1-il)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico (G7); y

Ácido 4-{5-[3-(3-fenilbut-1-inil)fenil]tetrazol-2-ilmetil}benzoico (G8).

Se prepararon compuestos adicionales de esta invención adaptando los métodos descritos anteriormente y se muestran seguidamente en la Tabla H de Ejemplos.

Tabla H de Ejemplos



Ejemplo Nº	R^{23}	Datos caracterizantes
H1	$Ph-CH_2-$	P.f. 211-213°C
H2	4-fluorobencilo	
H3		1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 5,5 (s, 2 H), 6,1 (s, 2 H), 7,5 (d, J = 8,1 Hz, 3 H), 7,9 (d, J = 7,6 Hz, 3 H), 8,5 (s, 1 H), 8,9 (s, 1 H), 9,2 (s, 2 H)
H4	4-metoxibencilo	1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,8 (s, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 5,8 (s, 2 H), 6,9 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,3 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,4 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,1 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 8,4 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,7 (s, 1 H), 9,2 (s, 1 H)

Los compuestos de la Tabla H de Ejemplos tienen los siguientes nombres químicos (Ejemplo Nº):

Ácido 4-{5-[5-(3-fenilprop-1-inil)piridin-3-il]tetrazol-2-ilmetil}benzoico

(H1);

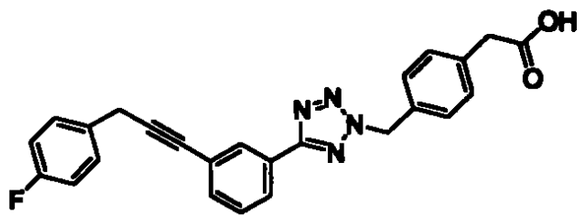
Ácido 4-(5-{5-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]piridin-3-il}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico (H2);

Ácido 4-{5-[5-(3-imidazol-1-ilprop-1-inil)piridin-3-il]tetrazol-2-ilmetil}-benzoico (H3); y

Ácido 4-(5-{5-[3-(4-metoxifenil)prop-1-inil]piridin-3-il}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico (H4).

EJEMPLO I1

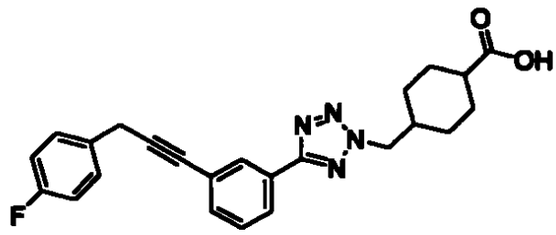
Ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]acético



P.f. 158-159°C.

EJEMPLO I2

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)ciclohexano-carboxílico

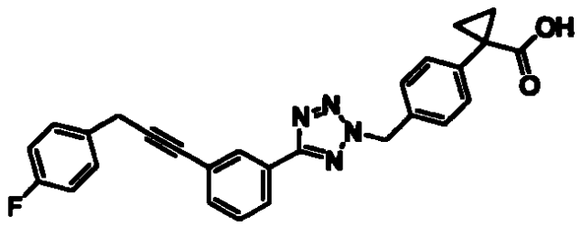


P.f. 172-173°C.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos K1 a K3 son compuestos de Fórmula I que se sinterizarán de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

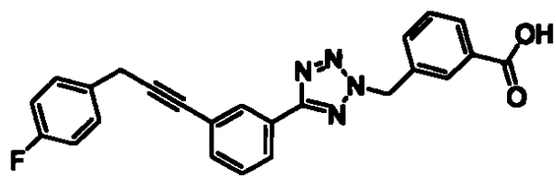
EJEMPLO K1

Ácido 1-[4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-ciclopropanocarboxílico



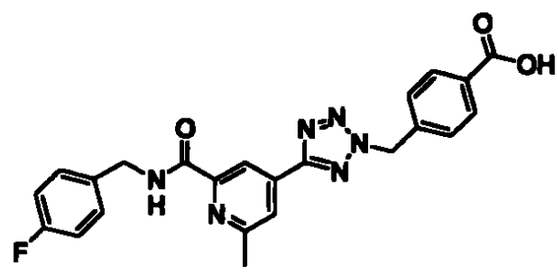
EJEMPLO K2

Ácido 3-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico



EJEMPLO K3

Ácido 4-{5-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)-6-metilpiridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}-benzoico



Los compuestos de Fórmula I se pueden evaluar en análisis clásicos en busca

de su capacidad de inhibir la actividad catalítica de las enzimas MMP. Los análisis utilizados para evaluar la actividad biológica de MMP de los compuestos de la invención son bien conocidos y utilizados rutinariamente por los expertos en el estudio de inhibidores de MMP y su uso para tratar enfermedades clínicas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I se pueden identificar fácilmente analizando un compuesto de ensayo para determinar la inhibición de MMP-13 de acuerdo con los Métodos Biológicos 1 o 2, y analizando además el compuesto de ensayo para determinar la inhibición alostérica de MMP-13 de acuerdo con los Métodos Biológicos 3 o 4, como se describe más adelante.

Los compuestos de Fórmula I, como se ilustra por los compuestos de los Ejemplos 1 a 37, han demostrado ser potentes inhibidores del dominio catalítico de MMP-13. Las potencias, medidas por CI_{50}, con dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la invención, varían típicamente de aproximadamente 0,039 μM a aproximadamente 46 μM. Por ejemplo, la CI_{50} del compuesto del Ejemplo 4 se midió a 0,039 μM y la CI_{50} del compuesto del Ejemplo 2 se midió a 0,058 μM.

Los datos de inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de los Ejemplos 1 a 37 se muestran seguidamente en la Tabla 1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (μM)".

Tabla 1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (μM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (μM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (μM)
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
31		32		33	
34		35		36	
37					

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla A de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla A1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla A1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
A1	0,44	A2	>3	A3	1,4
A4	0,4	A5	1,8	A6	1,0
A7	0,018	A8	1,3	A9	0,0036
A10	N/d				

N/d significa no disponible

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla B de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla B1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla B1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
B1	49	B2	0,2	B3	0,014
B4	N/d	B5	N/d	B6	N/d

N/d significa no disponible

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla C de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla C1 de Datos Biológicos en

las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla C1 de Datos biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
C1	3,4	C2	0,0011	C3	N/d
C4	0,0015				

N/d significa no disponible

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla D de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla D1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla D1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
D1	0,0045	D2	0,013	D3	0,007
D4	0,15	D5	0,15	D6	2,8
D7	1,3	D8	0,33		

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para el compuesto del Ejemplo E1 se muestra seguidamente en la Tabla E1 de Datos Biológicos en la columna titulada "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla E1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
E1	0,058				

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla F de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla F1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla F1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
F1	0,099	F2	0,28	F3	0,022
F4	0,21	F5	0,024	F6	0,024
F7	0,11	F8	0,19	F9	16
F10	0,047	F11	11	F12	0,0017

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla G de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla G1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla G1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
G1	0,69	G2	0,28	G3	N/d
G4	0,086	G5	0,0068	G6	0,0064
G7	0,029	G8	1,8		

N/d significa no disponible

La inhibición del dominio catalítico de MMP-13 para los compuestos de la Tabla H de Ejemplos se muestra seguidamente en la Tabla H1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-13CD CI_{50} (µM)".

Tabla H1 de Datos Biológicos

Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)	Ejemplo Nº	MMP-13CD CI_{50} (µM)
H1	0,010[1]	H2	0,0083	H3	0,16
H4	0,0027				

1) media para dos datos

La CI_{50} con MMP-13CE del compuesto del Ejemplo I1 fue 0,0026 μM. La CI_{50} con MMP-13CD del compuesto del Ejemplo I2 fue 0,0012 μM.

Además, los compuestos de la invención pueden someterse a examen colectivo con MMP-2 de longitud completa, MMP-7 de longitud completa, MMP-9 de longitud completa y dominio catalítico de MMP-14 para determinar la selectividad de los inhibidores con MMP-13 frente a las demás enzimas MMP también. Las selectividades de los compuestos de la invención para el dominio catalítico de MMP-13 frente a otra enzima MMP (longitud completa o dominio catalítico), como se determina dividiendo la CI_{50} para el inhibidor con una enzima MMP de comparación por la CI_{50} del inhibidor con dominio catalítico de MMP-13, se espera que fluctúe entre 5 a 50.000 veces.

Ciertos compuestos de Fórmula I han sido analizados con MMP-1 de longitud completa, dominio catalítico de MMP-3, MMP-7 de longitud completa, MMP-8 de longitud completa, MMP-9 de longitud completa, dominio catalítico de MMP-12, dominio catalítico de MMP-14 y dominio catalítico de MMP-18. Las CI_{50} para los compuestos de los Ejemplos N^{os} ("Ej. N°") C2, C4, F12 y H4 son como se indican a continuación en la Tabla 1 de Datos Biológicos en las columnas tituladas "MMP-3CD CI_{50} (μM)", "MMP-12CD CI_{50} (μM)", "MMP-14CD CI_{50} (μM)" y/o "MMP-17CD CI_{50} (μM)".

Tabla 1 de Datos Biológicos

Ej. N°	MMP-1FL CI_{50} (μM)	MMP-3CD CI_{50} (Mm)	MMP-7 CI_{50} (μM)	MMP-8FL CI_{50} (μM)	MMP-9FL CI_{50} (μM)	MMP-12CD CI_{50} (μM)	MMP-14CD CI_{50} (μM)	MMP-17CD CI_{50} (μM)
C2	>30	100	7,9	>100	>30	N/d[1]	27	>100
C4	N/d	4,7	N/d	>100	>100	18	>30	30
F12	>100	100	>100	>100	>100	N/d	>100	N/d
H4	>100	4,3	>30	>100	>30	N/d	>30	>100

1) No disponible

Para determinar los perfiles inhibitorios, los compuestos de Fórmula I se han evaluado en análisis clásicos en busca de su capacidad de inhibir la actividad catalítica

de diversas enzimas MMP. Los análisis utilizados para evaluar la actividad biológica de MMP de los compuestos de la invención son bien conocidos y utilizados rutinariamente por los expertos en el estudio de inhibidores de MMP y su uso para tratar enfermedades clínicas.

Los análisis miden la cantidad por la que un compuesto de ensayo reduce la hidrólisis de un sustrato tiopeptolídico catalizada por una enzima metaloproteinasa de la matriz. Tales análisis se describen con detalle por Ye et. Al., en Biochemistry, 1992; 31(45):11231-11235, que se incorpora aquí como referencia. Uno de estos análisis se describe a continuación en el Método Biológico 1.

Algunos de los métodos particulares descritos a continuación utilizan el dominio catalítico de la enzima MMP-13, a saber el dominio catalítico de metaloproteinasa de la matriz-13 ("MMP-13CD"), en vez de la correspondiente enzima de longitud completa, MMP-13. Previamente, se ha demostrado por Ye Qi-Zhuang, Hupe D. Y Johnson L. (*Current Medicinal Chemistry*, 1966; 3:407-418) que la actividad inhibidora contra un dominio catalítico de una MMP es predictiva de la actividad inhibidora contra la respectiva enzima MMP de longitud completa.

MÉTODO BIOLÓGICO 1

Los sustratos tiopeptolídicos prácticamente no presentan descomposición ni hidrólisis a pH neutro o inferior en ausencia de una enzima metaloproteinasa de la matriz. Un sustrato de tiopeptolídico típico utilizado corrientemente para análisis es Ac-Pro-Leu-Gly-tioéster-Leu-Leu-Gly-OEt. Una mezcla de análisis de 100 µl contendrá una concentración 50 mM de tampón de ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etanosulfónico ("HEPES", pH 7,0), $CaCl_2$ 10 mM, sustrato tiopeptolídico 100 µM y 5,5-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB) 1 mM. La concentración de sustrato tiopeptolídico puede variarse, por ejemplo, de 10 a 800 µM, para obtener valores de K_m y de K_{cat}. El cambio en la absorbancia a 405 nm se vigila en un lector de microplacas Thermo Max (molecular Devices, Menlo Park, CA) a temperatura ambiente (22°C). El cálculo de la cantidad de hidrólisis del sustrato tiopeptolídico se basa en $E_{412} = 13.600\ M^{-1}\ cm^{-1}$ para el producto derivado de DTNB 3-carboxi-4-nitrotiofenóxido. Los análisis se llevan a cabo con y sin compuestos inhibidores de metaloproteinasa de la matriz y se compara la cantidad de hidrólisis para una determinación de la actividad inhibidora de los compues-

tos de ensayo.

Los compuestos de ensayo se evaluaron a diversas concentraciones con el fin de determinar sus respectivos valores de CI_{50}, la concentración micromolar de compuesto requerida para causar una 50% de inhibición de actividad catalítica de la enzima respectiva.

Se apreciará que el tampón de análisis utilizado con MMP-3CD fue sulfonato de N-morfolinoetano ("MES") 50 mM a pH 6,0 en vez de tampón HEPES a pH 7,0 descrito anteriormente.

El ensayo descrito anteriormente para la inhibición de MMP-13 también se puede adaptar y utilizar para determinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I de inhibir las metaloproteinasas de la matriz MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 y MMP-14.

MÉTODO BIOLÓGICO 2

Se han evaluado algunos compuestos representativos de Fórmula I en busca de su capacidad de inhibir MMP-13. La actividad inhibidora frente a otras MMP con los compuestos se puede determinar utilizando, por ejemplo, MMP-1FL, que se refiere a colagenasa intersticial de longitud completa; MMP-2FL, que se refiere a Gelatinasa A de longitud completa; MMP-3CD, que se refiere al dominio catalítico de estromelisina; MMP-7FL, que se refiere a matrilisina de longitud completa; MMP-9FL, que se refiere a Gelatinasa B de longitud completa; MMP-13CD, que se refiere al dominio catalítico de colagenasa 3; y MMP-14CD, que se refiere al dominio catalítico de MMP-14. Los compuestos de ensayo se pueden evaluar a diversas concentraciones con el fin de determinar sus respectivos valores de CI_{50}, la concentración micromolar de compuesto requerida para causar una inhibición del 50% en la actividad hidrolítica de la enzima respectiva.

Los resultados de los análisis anteriores con otras MMP establecerán que los compuestos de Fórmula I son potentes inhibidores de enzimas MMP y son especialmente útiles debido a su inhibición selectiva de MMP-13. A causa de esta actividad inhibidora potente y selectiva, los compuestos son especialmente útiles para tratar enfermedades mediadas por las enzimas MMP.

Los inhibidores alostéricos de MMP-13 que son compuestos de Fórmula I se

pueden identificar fácilmente analizando un compuesto de ensayo en busca de la inhibición de MMP-13 de acuerdo con los métodos descritos más adelante en los Métodos Biológicos 3 y 4.

MÉTODO BIOLÓGICO 3

Análisis basado en el sustrato péptido-fluorigénico-1 para identificar compuestos de Fórmula I como inhibidores alostéricos de MMP-13:

Condiciones finales del análisis:

Tampón HEPES 50 mM (pH 7,0)

$CaCl_2$ 10 mM

Sustrato péptido-fluorigénico-1 ("FP1") 10 μM

Ácido acetohidroxámico (AcNHOH) 0 o 15 mM = 1 K_d

2% de DMSO (con o sin compuesto de ensayo inhibidor)

Enzima MMP-13CD 0,5 nM

Soluciones madre:

1) tampón de análisis 10X: tampón HEPES 500 mM (pH 7,0) más $CaCl_2$ 100 mM.
2) sustrato FP1 10 mM: (Mca)-Pro-Leu-Gly-Ley-(Dnp)-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem, M-1895; "A novel coumarin-labeled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases", Knigh C.G., Willenbrock F. y Murphy, G., FEBS Lett., 1992; 296:263-266). La solución madre 10 mM se prepara disolviendo 5 mg de FP1 en 0,457 ml de DMSO.
3) AcNHOH 3 M: Se prepara añadiendo 4 ml de H_2O y ml de tampón de ensayo 10X a 2,25 g de AcNHOH (Aldrich 15,903-4). Ajustando el pH a 7,0 con NaOH. Diluyendo el volumen a 10 ml con H_2O. La solución final contendrá AcNHOH 3 M, tampón HEPES 50 mM (pH 7,0) y $CaCl_2$ 10 mM.
4) tampón de dilución de AcNHOH: tampón HEPES 50 mM (pH 7,0) más $CaCl_2$ 10 mM.
5) enzima MMP-13CD: concentración de la solución madre = 250 nM.
6) tampón de dilución de la enzima: tampón HEPES 50 mM (pH 7,0), $CaCl_2$ 10 mM y detergente BRIJ 35 al 0,005% (Calbiochem 203728; calidad de proteína, 10%)

Procedimiento (para una microplaca de 96 pocillos):

A. Preparar la mezcla analítica:

1.100 µl de tampón de análisis 10X

11 µl de FP1 10 mM

55 µl de AcNHOH 3 M o 55 µl de tampón de dilución de AcNHOH

8.500 µl de H_2O

B. Diluir MMP-13CD en soluciones madre operativas 5 nM:

22 µl de MMP-13CD (250 nM)

1.078 µl de tampón de dilución de enzima

C. Llevar a cabo el análisis cinético:

1. Dispensar 2 µl de muestra de ensayo de inhibidor (en DMSO al 100%) en pocillos.
2. Añadir 88 µl de mezcla de análisis y mezclar bien, para evitar burbujas.
3. Iniciar las reacciones con 10 µl de MMP-13CD 5 nM; mezclar bien, evitando las burbujas.
4. Inmediatamente después medir la cinética de las reacciones a temperatura ambiente.

Fluorímetro: Lector de fluoresencia en microplacas F_{max} y programa informático SOFTMAX PRO versión 1.1 software (Molecular Devices Corporation; Sunnyvale, CA 94089)

Menú del protocolo:

excitación: 320 nm	emisión: 405 nm
tiempo de la prueba: 15 min	intervalo: 29 segundos
RFU mín.: -10	RFU máx.: 200
puntos V_{max}: 32/32	

D. Comparar el porcentaje de actividad del control y/o CI_{50} con compuesto de ensayo inhibidor ± AcNHOH.

La hidrólisis del sustrato péptido-fluorigénico-1 [(Mca)Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2; Bachem, número de catálogo M-1895], en donde "Mca" es (7-metoxicumarin-4-il)acetilo y "Dpa" es (3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionilo), se utiliza para examinar inhibidores del dominio catalítico (CD) de MMP-13. (Dpa también se

puede abreviar como "Dnp"). Las reacciones (100 µl contienen tampón Hepes 0,05 M (pH 7,0), cloruro de calcio 0,01 M, 0,005% éter laurílico de polioxietileno (23) ("Brij 35"), ácido acetohidroxámico 0 o 15 mM, FP1 10 µM e inhibidor 0,1 mM a 0,5 nM en DMSO (2% del final).

Después de añadir MMP-13CD humana recombinante (0,5 nM final) para iniciar la reacción, la velocidad inicial de hidrólisis de FP1 se determina monitorizando el aumento de fluorescencia a 405 nm (después de la excitación a 320 nm) continuamente durante un período de hasta 30 minutos en un lector de microplacas a temperatura ambiente. Alternativamente, también se puede utilizar una lectura de punto final para determinar la velocidad de la reacción siempre que la fluorescencia inicial de la solución, registrada antes de la adición de enzima, se reste de la fluoresencia final de la mezcla de reacción. El inhibidor se analiza a diferentes valores de concentración, tales como, por ejemplo, 100 µM, 10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM y 1 nM. Después, se representa gráficamente la concentración de inhibidor en el eje X frente el porcentaje de actividad de control observada para experimentos inhibidos frente a experimentos sin inhibir (es decir, (velocidad con inhibidor) dividida por (velocidad sin inhibidor) x 100) en el eje Y para determinar los valores de CI_{50}. Esta determinación se hace para experimentos realizados en presencia, y experimentos dados en ausencia, de ácido acetohidroxámico. Los datos se ajustan a la ecuación: porcentaje de actividad de control = $100/[1+(([I]/CI_{50})^{pendiente})]$, en donde [I] es la concentración de inhibidor, CI_{50} es la concentración de inhibidor cuando la velocidad de reacción está inhibida en un 50% con respecto al control, y pendiente es la pendiente de la curva de CI_{50} en el punto de inflexión de la curva, utilizando regresión no lineal de ecuación de ajuste de curvas por mínimos cuadrados.

Los resultados se pueden expresar como Cociente de CI_{50} (+/-) cociente, que significa el cociente de dividir la CI_{50} del inhibidor con MMP-13 y un inhibidor para el zinc catalítico de MMP-13, entre la CI_{50} del inhibidor con MMP-13 sin el inhibidor para el zinc catalítico de MMP-13. Los compuestos de Fórmula I que son inhibidores alostéricos de MMP-13 cabe esperar que tengan un Cociente de CI_{50} (+/-) cociente menor que 1, y se espera que sean sinérgicos con el inhibidor para el zinc catalítico de MMP-13 tal como, por ejemplo, AcNHOH. Los compuestos de Fórmula I que no son inhibidores alostéricos de MMP-13 serán inactivos en el análisis o tendrán un Cociente de CI_{50} (+/-)

mayor que 1, salvo indicación en contrario. Los resultados se pueden confirmar por experimentos cinéticos que son bien conocidos en la ciencia bioquímica.

MÉTODO BIOLÓGICO 4

Análisis basado en el péptido-fluorigénico-1 para identificar inhibidores alostéricos del dominio catalítico de metaloproteinasa-13 de la matriz ("MMP-13CD"):

De manera similar al Método Biológico 3, se lleva a cabo un análisis en donde se utiliza 1,10-fenantourolina en vez de ácido acetohidroxámico para identificar compuestos de Fórmula I.

Se pueden utilizar modelos animales para establecer que los presentes compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, serán útiles para prevenir, tratar e inhibir el daño en los cartílagos, y por lo tanto para tratar, por ejemplo, osteoartritis. Ejemplos de tales modelos animales se describen a continuación en los Métodos Biológicos 5 y 6.

MÉTODO BIOLÓGICO 5

Osteoartritis inducida por yodoacetato monosódico en modelo de ratas de daño en los cartílagos ("MIA Rata"):

Un resultado final de la inducción de osteoartritis en este modelo, como se determina por análisis histológico, es el desarrollo de una enfermedad osteoartrítica dentro de la articulación afectada, que se caracteriza por la pérdida de tinción con azul de toluidina y formación de osteofitos. Asociada a los cambios histológicos hay una degradación dependiente de la concentración del cartílago de la articulación, como se pone de manifiesto por los efectos sobre la distribución de peso en la pata trasera de la extremidad que contiene la articulación afectada, la presencia de cantidades elevadas de proteoglicano o hidroxiprolina en la articulación al realizar el análisis bioquímico, o el análisis histopatológico de las lesiones osteoartríticas.

En general, en el modelo MIA Rata el día 0, la diferencia de peso de la pata trasera entre la articulación artrítica derecha y la articulación sana izquierda de ratas Wistar machos (150 g) se determina con un probador de incapacitancia, modelo 2KG (Linton Instrumentation, Norfolk, Reino Unido). El probador de incapacitancia tiene una cámara en lo alto con una pared frontal en pendiente hacia el exterior que soporta

las extremidades frontales de la rata, y dos almohadillas sensoras de peso, una para cada pata trasera, que facilita esta determinación. Después se anestesian las ratas con isofluorina y la articulación de la rodilla de la extremidad trasera derecha se inyecta con 1,0 mg de mono-yodoacetato ("MIA") a lo largo del ligamento infrapatelar. La inyección de MIA en la articulación da como resultado la inhibición de glicolisis y muerte final de los condrocitos vecinos. Además, las ratas reciben un compuesto un compuesto de la invención o vehículo (en el presente caso, agua) diariamente durante 14 días o 28 días. Típicamente, el compuesto de la invención se administra a una dosis de 30 mg por kilogramo de rata al día (30 mg/kg/día), pero el compuesto de la invención se puede administrar a otras dosis tales como, por ejemplo, 10 mg/kg/día, 60 mg/kg/día, 90 mg/kg/día o 100 mg/kg/día, de acuerdo con los requisitos del compuesto que se está estudiando. Es bien conocido por un experto medio en el campo farmacéutico cómo determinar una dosificación conveniente de un compuesto de la invención en este modelo. La administración del compuesto de la invención en este modelo se hace opcionalmente por administración oral o administración intravenosa a través de una bomba osmótica. Después de 7 y 14 días para un estudio de dos semanas, o 7, 14 y 28 días para un estudio de 4 semanas, se vuelve a determinar la distribución de peso en las patas traseras. Típicamente, los animales que han recibido vehículo a solas apoyan más peso sobre su pata trasera izquierda no afectada que sobre su pata trasera derecha, mientras que los animales que han recibido un compuesto de la invención presentan una distribución de peso más norma. (es decir, más parecida a un animal sano) entre sus patas traseras. Este cambio en la distribución en peso fue proporcional al grado de daño en el cartílago de la. La inhibición porcentual de un cambio en la función de la articulación de las patas traseras se calcula como el cambio porcentual en la distribución de peso en las patas traseras para animales tratados frente a animales de control. Por ejemplo, para un estudio de dos semanas,

Inhibición porcentual de un cambio en la distribución de peso en las patas traseras:

$$= \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_D)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \text{ X } 100$$

en donde: ΔW_C es la diferencia de peso en las patas traseras entre la extremidad izquierda sana y la extremidad artrítica del animal de control que ha recibido vehículo a solas, medida el día 14; y

ΔW_O es la diferencia de peso en las patas traseras entre la extremidad izquierda sana y la extremidad artrítica del animal que ha recibido un compuesto de la invención, medida el día 14.

Con el fin de medir los puntos finales bioquímicos o histopatológicos en el modelo MIA Rata, pueden ser sacrificados algunos de los animales del anterior estudio y pueden determinarse mediante análisis bioquímicos las cantidades de proteoglicano libre tanto en la articulación de la rodilla derecha osteoartrítica como en la articulación de la rodilla izquierda contralateral. La cantidad de proteoglicano libre en la articulación de la rodilla izquierda contralateral proporciona una valor basal para la cantidad de proteoglicano libre en una articulación sana. La cantidad de proteoglicano en la articulación de la rodilla derecha osteoartrítica en animales que han recibido un compuesto de la invención, y la cantidad de proteoglicano en la articulación de la rodilla derecha osteoartrítica en animales que han recibido vehículo a solas, se compara independientemente con la cantidad de proteoglicano en la articulación de la rodilla izquierda contralateral. Las cantidades de proteoglicano perdidas en las articulaciones de la rodilla derecha osteoartrítica se expresan como pérdida porcentual de proteoglicano comparada con el control de la articulación de la rodilla izquierda contralateral. La inhibición porcentual de pérdida de proteoglicano se puede calcular como {[(pérdida de proteoglicano de la articulación (%) con vehículo) - (pérdida de proteoglicano de la articulación con un compuesto de la invención)] / (pérdida de proteoglicano de la articulación (%) con vehículo)} x 100.

Los datos de MIA Rata que cabe esperar del análisis de pérdida de proteoglicano establecerían que un compuesto de la invención es eficaz para inhibir daño en el cartílago e inflamación y/o aliviar el dolor en pacientes mamíferos, incluidos los seres humanos.

Los resultados de estos estudios con dosificaciones orales se pueden presentar en formato de tabla en las columnas tituladas "IJFL (% +/- SEM"), en donde IJFL significa inhibición de la limitación de la función de la articulación, "SDCES", en donde

SDCES significa disminución significativa en la gravedad de la erosión del cartílago, y "SIJWHLE", en donde SIJWHLE significa incremento significativo en las articulaciones sin erosión en las extremidades traseras.

La proporción de sujetos sin erosiones en las extremidades traseras se puede analizar a través de un ensayo *Exact Sequential Cochouran-Armitage Trend* (SAS Institute, 1999). El ensayo Cochouran-Armitage Trend se emplea cuando se desea determinar si la proporción de respondientes positivos o "Sí" aumenta o disminuye al aumentar los niveles de tratamiento. Para el estudio particular, cabe esperar que el número de animales sin erosiones en las articulaciones aumente al aumentar la dosis.

Se puede utilizar el análisis *ridit* para determinar las diferencias en la gravedad de la erosión completa. Este parámetro tiene en cuenta tanto la clase de erosión (0 = sin erosión, I = erosión que se extiende a las capas superficiales o medias, o II = erosión en las capas profundas) y el área (pequeña, intermedia y grande, cuantificada dividiendo el área de la erosión más grande en cada puntuación en tercios) simultáneamente. El análisis reconoce que cada unidad de gravedad es diferente, pero no supone ninguna relación matemática entre las unidades.

Otro modelo animal para medir los efectos de un compuesto de la invención sobre el daño y la inflamación y dolor en los cartílagos se describe a continuación en el Método biológico 6.

MÉTODO BIOLÓGICO 6

Inducción de osteoartritis experimental en conejos ("EOA en conejos"):

Se anestesian conejos normales y se hacen incisiones anteromediales de las rodillas derechas. Se visualizan y seccionan los ligamentos cruzados anteriores. Se cierran las heridas y los animales se alojan en jaulas individuales, se ejercitan y se alimentan *ad libitum*. Los conejos reciben o bien vehículo (agua) o un compuesto de la invención dosificado tres veces al día con 30 mg/día/dosis o 10 mg/kg/dosis. El compuesto de la invención se puede administrar a otras dosis tales como, por ejemplo, 3 veces 20 mg/kg/día o 3 veces 60 mg/kg/día, de acuerdo con los requisitos del compuesto de la invención que se está estudiando. Los conejos se sacrifican 8 semanas después de la intervención quirúrgica y se extirpan de cada animal el extremo proximal de la tibia y el

extremo distal del fémur.

Puntuación macroscópica

Los cambios en los cartílagos en los cóndilos femorales y las mesetas tibiales se clasifican separadamente bajo un microscopio de disección (Stereozoom, Bausch & Lomb, Rochester, NY). La profundidad de la erosión se puntúa en una escala de 0 a 4 como sigue: Puntuación 0 = superficie normal; Puntuación 1 = fibrilación mínima o ligera discoloración amarillenta de la superficie; Puntuación 2 = erosión que se extiende solamente a las capas superficie o intermedia; Puntuación 3 = erosión que se extiende a las capas profundas; Puntuación 4 = erosión que se extiende al hueso subcondrial. Los cambios en la superficie se miden y expresan en mm^2. También se pueden utilizar muestras representativas para la puntuación histológica (véase a continuación).

Puntuación histológica

La evaluación histológica se realiza en secciones sagitales de cartílago de las áreas lesivas del cóndilo femoral y la meseta tibial. Se preparan secciones seriadas (5 μm) y se tiñen con safranina-O. La gravedad de las lesiones OA es puntuada en una escala de 0 a 4 por dos observadores independientes que utilizan la escala histológica-histoquímica de Mankin *et al.* Esta escala evalúa la gravedad de las lesiones OA en base a la pérdida de tinción de safranina-O (escala 0 a 4), cambios celulares (escala 0 a 3), invasión de la marca de marea por los vasos sanguíneos (escala 0 a 1) y cambios estructurales (escala 0 a 6). En esta última escala, 0 indica estructura normal del cartílago y 6 indica erosión del cartílago hacia el hueso subcondrial. El sistema de puntuación se basa en los cambios histológicos más graves en la pluralidad de secciones.

Se separan de los tejidos subyacentes varias muestras representativas de la membrana sinovial de los compartimentos medial y lateral de las rodillas. Las muestras se fijan, incrustan y seccionan (5 μm) como antes, y se tiñen con hematoxilina-eosina. Para cada compartimento, se examinan dos muestras de membrana sinovial con fines de puntuación y la puntuación más elevada de cada compartimento se retiene. La puntuación media se calcula y se considera como una unidad para la rodilla completa. La gravedad de la sinovitis es puntuada en una escala de 0 a 10 por dos observadores independientes, que suman las puntuaciones de 3 criterios histológicos: hiperplasia de las célu-

las de revestimiento sinovial (escala 0 a 2); hiperplasia vellosa (escala 0 a 3) y grado de infiltración celular por células mononucleares y polimorfonucleares (escala 0 a 5): 0 indica estructura normal.

Análisis estadístico

Los valores medios y el SEM se calculan y se hace el análisis estadístico utilizando el ensayo U de Mann-Whitney.

Los resultados de estos estudios sería de esperar que mostraran que un compuesto de la invención reduciría el tamaño de la lesión en la meseta tibial y quizá el daño en la tibia o en los cóndilos femorales. En conclusión, estos resultados indican que un compuesto de la invención tendría efectos de inhibición significativos sobre el daño al cartílago.

Los estudios anteriores establecerían que un compuesto de la invención es eficaz para la inhibición del daño y la inflamación en el cartílago y/o alivio de dolor, y por lo tanto es útil para el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide en seres humanos, y otros trastornos en los mamíferos. Dicho tratamiento ofrece una ventaja característica en comparación con los tratamientos existentes que solo modifican el dolor o la inflamación y otros síntomas secundarios. La eficacia de un compuesto de la invención en este modelo indicaría que el compuesto de la invención tendrá efectos clínicamente útiles en la prevención y/o el tratamiento de daño, dolor y/o inflamación en los cartílagos.

La administración de acuerdo con el método de la invención de un compuesto de la invención a un mamífero para tratar las enfermedades citadas anteriormente se lleva a cabo preferiblemente, aunque no necesariamente, administrando el compuesto, o una de sus sales, en una forma de dosificación farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar y administrar de acuerdo con el método de la invención en una muy diversas formas de dosificación farmacéutica orales y parenterales. Así, los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o interaperitoneal. También, los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por inhalación, por

ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por vía transdérmica. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como componente activo un compuesto de la invención. Generalmente, los compuestos de la invención están presentes en una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% en peso de la formulación.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (es decir, el componente activo), los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser o bien sólidos o líquidos. Se prefieren las preparaciones en forma sólida. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y grámulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de los comprimidos o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. Los polvos adecuados para administración intravenosa o administración por inyección se pueden liofilizar.

En los 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 que se desee.

Preferiblemente, los polvos y los comprimidos contienen de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, en total, del componente activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que a su vez está asociado con él. De modo similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en dicha mezcla, por ejemplo, agitando. Luego la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y seguidamente se solidifica.

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

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados, en la cantidad deseada.

Las 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 sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se desean convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma unitaria de dosificación. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen una cantidad apropiada del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tal como comprimidos y cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. También, la forma unitaria de dosificación puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla por sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente de 1 a 500 mg de acuerdo

con la aplicación particular y la potencia de los componentes activos. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

En uso terapéutico como agentes para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente, los compuestos de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una dosis que es eficaz para tratar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Será eficaz la dosis inicial de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día del componente activo. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg del componente activo. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de las necesidades del paciente, de la gravedad de la enfermedad que se está tratando y del compuesto particular de la invención que se está empleando en la combinación de la invención. La determinación de la dosificación conveniente para una situación particular es conocida por los expertos en la técnica, como se ha descrito anteriormente. Las dosificaciones típicas serán de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, e idealmente de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de modo que será una cantidad que sea eficaz para tratar la enfermedad o trastorno particular que se está tratando.

Una composición preferida para perros comprende un forma de dosificación peroral líquida ingerible seleccionada del grupo formado por una solución, suspensión, emulsión, emulsión inversa, elixir, extracto, tintura y concentrado, opcionalmente para ser añadida al agua de bebida del perro que se está tratando. Cualquiera de estas formas de dosificación líquida, cuando se formulan de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica, o bien se pueden administrar directamente al perro que se está tratando o se puede añadir al agua de bebida del perro que se está tratando. La forma líquida concentrada, por otro lado, se formula para añadirse primero a una cantidad dada de agua, de la que se puede retirar una cantidad alícuota para administración directamente al perro o añadirla al agua de bebida del perro.

Una composición preferida proporciona la liberación retardada, sostenida y/o controlada de un compuesto de la invención. Dichas composiciones preferidas incluyen todas aquella formas de dosificación que producen una inhibición $\geq$ 40% de la degradación del cartílago y dan como resultado una concentración plasmática del componente activo de al menos 3 veces la DE_{40} del componente activo durante al menos 2 horas;

preferiblemente durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; más preferiblemente todavía durante al menos 16 horas; aún más preferiblemente todavía durante al menos 20 horas y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas. Preferiblemente, se incluyen dentro de las formas de dosificación descritas anteriormente aquellas que producen una inhibición ≥ 40% de la degradación del cartílago y dan como resultado una concentración plasmática del componente activo de al menos 5 veces la DE_{40} del componente activo durante al menos 2 horas; preferiblemente durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas. Más preferiblemente, se incluyen las formas de dosificación descritas anteriormente que producen una inhibición ≥ 50% de la degradación del cartílago y dan como resultado una concentración plasmática del componente activo de al menos 5 veces la DE_{40} del componente activo durante al menos 2 horas; preferiblemente durante al menos 4 horas; preferiblemente durante al menos 8 horas; más preferiblemente durante al menos 12 horas; todavía más preferiblemente durante al menos 20 horas; y lo más preferiblemente durante al menos 24 horas.

Los siguientes Ejemplos 1 a 8 de Formulación ilustran las composiciones farmacéuticas de la invención. Cuando las formulaciones comprenden el compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, contienen una cantidad eficaz para tratar el daño en el cartílago, o una cantidad terapéuticamente eficaz tal como, por ejemplo, una cantidad anti-osteoartrítica eficaz del compuesto de la invención. Los Ejemplos son solamente representativos y no se deben de interpretar como limitantes de la invención en ningún aspecto.

EJEMPLO 1 DE FORMULACIÓN

Formulación de comprimidos:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Un compuesto de la invención	25
Lactosa	50
Almidón de maíz (para mezcla)	10
Almidón de maíz (pasta)	10
Estearato de magnesio (1%)	5
Total	100

El compuesto de la invención, la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta 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 utiliza para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual del N° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con estearato de magnesio al 1% y se compactan para formar un comprimido. Tales comprimidos se pueden administrar a un ser humano una a cuatro veces al día para inhibir el daño en el cartílago o tratar la osteoartritis.

EJEMPLO 2 DE FORMULACIÓN

Comprimidos recubiertos:

Los comprimidos del Ejemplo 1 de Formulación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

EJEMPLO 3 DE FORMULACIÓN

Viales de inyección:

El pH de una solución de 500 g de un compuesto de la invención y 5 g de hidrógenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua doblemente destilada utilizando ácido clorhídrico 2 M. La solución se esteriliza por filtración y el filtrado se introduce en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella asépticamente. Cada vial de inyección contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 4 DE FORMULACIÓN

Supositorios:

Una mezcla de 25 g de un compuesto de la invención, 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 5 DE FORMULACIÓN

Solución:

Se prepara una solución a partir de 1 g de un compuesto de la invención, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. El pH de la solución se ajusta a pH 6,8 utilizando ácido clorhídrico 2 M. La solución se diluye a 1 l con agua doblemente destilada y se esteriliza por irradiación. Un volumen de 25 ml de la solución contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 6 DE FORMULACIÓN

Pomada:

Se mezclan 500 mg de un compuesto de la invención con 99,5 g de jalea de petróleo en condiciones asépticas. Una porción de 5 g de la pomada contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 7 DE FORMULACIÓN

Cápsulas:

Se introducen 2 kg de un compuesto de la invención en cápsulas de gelatina dura de la manera habitual de manera que cada cápsula contiene 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 8 DE FORMULACIÓN

Ampollas:

Una solución de 2,5 kg de un compuesto de la invención se disuelve en 60 l de agua doblemente destilada. La solución se esteriliza por filtración y el filtrado se intro-

duce en ampollas. Las ampollas se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada ampolla contiene 25 mg del compuesto de la invención.

Los siguientes Ejemplos 9 a 16 de Formulación ilustran las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen una combinación de la invención en una sola formulación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. Los Ejemplos son solamente representativos y no se deben de interpretar como limitantes de la invención en ningún aspecto.

EJEMPLO 9 DE FORMULACIÓN

Formulación de comprimidos:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Un compuesto de la invención	25
Un inhibidor de COX-2	20
Lactosa	50
Almidón de maíz (para mezcla)	10
Almidón de maíz (pasta)	10
Estearato de magnesio (1%)	5
Total	120

El compuesto de la invención o el inhibidor de COX-2, la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta 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 utiliza para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual del N° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con estearato de magnesio al 1% y se compactan para formar un comprimido. Tales comprimidos se pueden administrar a un ser humano una a cuatro veces al día para el tratamiento de una de las enfermedades citadas anteriormente.

EJEMPLO 10 DE FORMULACIÓN

Comprimidos recubiertos:

Los comprimidos del Ejemplo 9 de Formulación se recubren de la manera

habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

EJEMPLO 11 DE FORMULACIÓN

Viales de inyección:

El pH de una solución de 250 g de un inhibidor de COX-2, 500 g de un compuesto de la invención y 5 g de hidrógenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua doblemente destilada utilizando ácido clorhídrico 2 M. La solución esteriliza por filtración y el filtrado se introduce en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella asépticamente. Cada vial de inyección contiene 12,5 mg del inhibidor de COX-2 y 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 12 DE FORMULACIÓN

Supositorios:

Una mezcla de 50 g de un inhibidor de COX-2, 25 g de un compuesto de la invención, 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 50 mg del inhibidor de COX-2 y 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 13 DE FORMULACIÓN

Solución:

Se prepara una solución a partir de 0,5 g de un inhibidor de COX-2, 1 g de un compuesto de la invención, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. El pH de la solución se ajusta a pH 6,8 utilizando ácido clorhídrico 2 M. La solución se diluye a 1 l con agua doblemente destilada y se esteriliza por irradiación. Un volumen de 25 ml de la solución contiene 12,5 mg del inhibidor de COX-2 y 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 14 DE FORMULACIÓN

Pomada:

Se mezclan 100 mg de un inhibidor de COX-2 y 500 mg de un compuesto de

la invención con 99,4 g de jalea de petróleo en condiciones asépticas. Una porción de 5 g de la pomada contiene 5 mg del inhibidor de COX-2 y 25 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 15 DE FORMULACIÓN

Cápsulas:

Se introducen 2 kg de un inhibidor de COX-2 y 20 kg de un compuesto de la invención en cápsulas de gelatina dura de la manera habitual de manera que cada cápsula contiene 25 mg del inhibidor de COX-2 y 250 mg del compuesto de la invención.

EJEMPLO 16 DE FORMULACIÓN

Ampollas:

Una solución de 2,5 kg de un inhibidor de COX-2 y 2,5 kg de un compuesto de la invención se disuelve en 60 l de agua doblemente destilada. La solución se esteriliza por filtración y el filtrado se introduce en ampollas. Las ampollas se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada ampolla contiene 25 mg del inhibidor de COX-2 y del compuesto de la invención.

Si bien puede ser deseable formular un inhibidor de COX-2 y un compuesto de la invención juntos en una cápsula, comprimido, ampolla, solución y similares, para administración simultánea, ello no es necesario para los fines de poner en práctica los métodos de la invención. Alternativamente, un inhibidor de COX-2 y un compuesto de la invención también se pueden formular independientemente en cualquier forma tal como, por ejemplo, las de una cualquiera de los Ejemplos 1 a 16 de Formulación, y se administran a un paciente ya sea simultáneamente o en tiempos diferentes.

Los siguientes Ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen formulaciones discretas de los componentes activos de una combinación de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. Los Ejemplos son solamente representativos y no se deben de interpretar como limitantes de la invención en ningún aspecto.

EJEMPLO 17 DE FORMULACIÓN

Formulación de un compuesto de la invención en comprimidos:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Un compuesto de la invención	25
Lactosa	50
Almidón de maíz (para mezcla)	10
Almidón de maíz (pasta)	10
Estearato de magnesio (1%)	5
Total	100

Un compuesto de la invención, la lactosa y el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta 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 utiliza para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual del N° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con estearato de magnesio al 1% y se compactan para formar un comprimido.

Formulación de un inhibidor de COX-2 en vial de inyección:

El pH de una solución de 500 g de un inhibidor de COX-2 y 5 g de hidrógenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua doblemente destilada utilizando ácido clorhídrico 2 M. La solución esteriliza por filtración y el filtrado se introduce en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella asépticamente. Cada vial de inyección contiene 25 mg del inhibidor de COX-2.

Tales comprimidos que contienen el compuesto de la invención se pueden administrar a un ser humano una a cuatro veces al día para tratamiento de las enfermedades citadas anteriormente y las soluciones de la inyección que contienen el inhibidor de COX-2 se pueden administrar a un ser humano 1 o 2 veces al día, en donde la administración por inyección es opcionalmente simultánea con la administración de los comprimidos o se hace en momentos diferentes, para el tratamiento de una de las enfermedades citadas anteriormente.

EJEMPLO 18 DE FORMULACIÓN

Comprimidos recubiertos que contienen un compuesto de la invención:

Los comprimidos del Ejemplo 17 de Formulación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Cápsulas que contienen valdecoxib o celecoxib:

Se introducen 2 kg de un inhibidor de COX-2 en cápsulas de gelatina dura de la manera habitual de manera que cada cápsula contiene 25 mg del inhibidor de COX-2.

Tales comprimidos recubiertos que contienen el compuesto de la invención se pueden administrar a un ser humano una a cuatro veces al día para tratamiento de las enfermedades citadas anteriormente y las cápsulas que contienen el inhibidor de COX-2 se pueden administrar a un ser humano 1 o 2 veces al día, en donde la administración de las cápsulas es opcionalmente simultánea con la administración de los comprimidos o se hace en momentos diferentes, para el tratamiento de una de las enfermedades citadas anteriormente.

Más aún, se apreciará que los métodos de la invención que comprenden administrar una combinación de la invención a un mamífero para tratar las enfermedades o los trastornos citados anteriormente, se puede utilizar para tratar diferentes enfermedades simultáneamente. Por ejemplo, la administración de un inhibidor de COX-2 de acuerdo con la combinación de la invención se puede llevar a cabo como se ha descrito anteriormente para tratar inflamación, dolor artrítico, dolor asociado con la menstruación y migrañas, mientras que un compuesto de la invención se puede administrar para tratar OA o inhibir el daño en el cartílago.

Como se ha indicado anteriormente, los métodos de la invención que comprenden administrar un compuesto de la invención ofrecen una clara ventaja sobre los tratamientos existentes para enfermedades tales como OA que comprenden daño en el cartílago, en donde los tratamientos existentes modifican el dolor o los síntomas secundarios, pero no presentan un efecto modificador de la enfermedad.

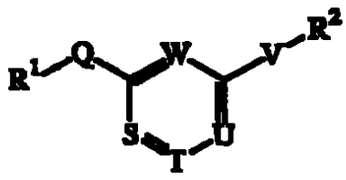
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de los procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la invención esté definida por el alcance de las reivindicaciones siguientes y que tales reivindicaciones sean interpretadas de la manera amplia dentro de lo razonable.

Todas las referencias citadas anteriormente se incorporan aquí como referencias.

Habiendo descrito el método de la invención, se reivindican a continuación diversas realizaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que:

R^1 y R^2, independientemente, se seleccionan entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquenilo C_2-C_6 sustituido;

Alquinilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6);

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

300

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6);

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido;

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8); y

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

en donde R^1 y R^2 no se seleccionan ambos entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6; y

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre:

301

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

Cada uno de S, T, U y W es C-R^4; o

Uno de S, T, U y W es N y los otros tres de S, T, U y W son C-R^4; o

Dos de S, T, U y W son N y los otros dos de S, T, U y W son C-R^4; o

T es C-R^4 y cada uno de S, U y W es N; o

U es C-R^4 y cada uno de S, T y W es N; o

S es C-R^4 y cada uno de T, U y W es N;

Cada R^4, independientemente, se selecciona entre:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

302

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; y

CF_3O;

V es heteroarilenilo de 5 miembros, y

Q se selecciona entre:

OCH_2;

$N(R^6)CH_2$;

OC(O);

$CH(R^6)C(O)$;

$OC(NR^6)$;

$CH(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)C(O)$;

$N(R^6)C(S)$;

$N(R^6)C(NR^6)$;

$N(R^6)CH_2$;

SC(O);

$CH(R^6)C(S)$;

$SC(NR^6)$;

trans-(H)C=C(H);

cis-(H)C=C(H);

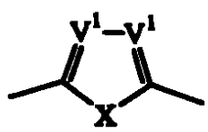
C≡C;

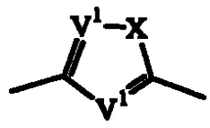
$CH_2C{\equiv}C$;

$C{\equiv}CCH_2$;

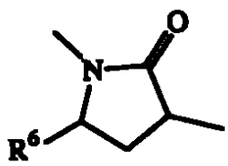
$CF_2C{\equiv}C$;

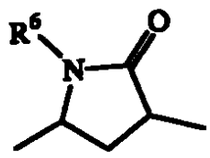
$C{\equiv}CCF_2$;



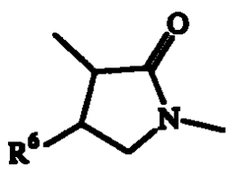
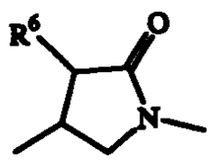
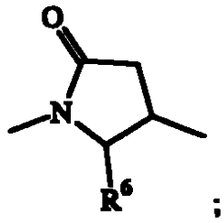
;


;



;


;


;

; y

;

o

V es C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5) o C(S)N(R^5); y

Q se selecciona entre:

OCH_2;

N(R^6)CH_2;

CH(R^6)C(O);

OC(NR^6);

CH(R^5)C(NR^6);

N(R^5)C(NR^6);

N(R^6)CH_2;

CH(R^6)C(S);

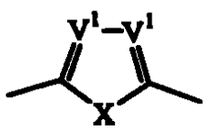
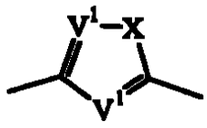
SC(NR^6);

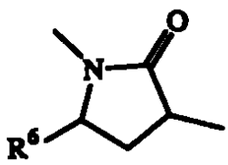
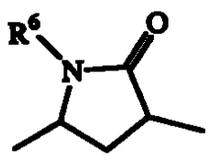
trans-(H)C=C(H);

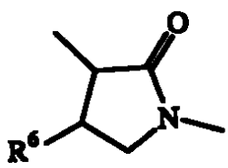
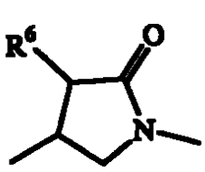
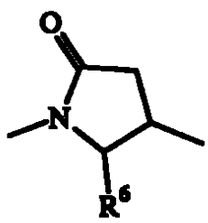
cis-(H)C=C(H);

C≡CCH_2;

C≡CCF_2;


;

;


;

;


;

; y

;

R^5 es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; bencilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6);

Cada V^1 es, independientemente, C(H) o N;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de ellos, independientemente, sobre un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionado, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquil C_3-C_6-metilo;

Fenilo;

Fenilmetilo;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-metilo;

Ciano;

CF_3;

(Alquil C_1-C_6)-OC(O);

$HOCH_2$;

(Alquil C_1-C_6)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(Alquil C_1-C_6)-$N(H)CH_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2CO$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H);

$N(H)_2C(O)N$(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H);

305

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6);

$N(H)_2C(O)O$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)O;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)O;

HO;

(Alquil C_1-C_6)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

(Alquil C_1-C_6)-N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-N;

O_2N;

(Alquil C_1-C_6)-S;

(Alquil C_1-C_6)-S(O);

(Alquil C_1-C_6)-S(O)$_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NS(O)$_2$;

(Alquil C_1-C_6)-S(O)$_2$-N(H)-C(O)-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$; y

(Alquil C_1-C_6)-C(O)-N(H)-S(O)$_2$-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

en donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

Halo;

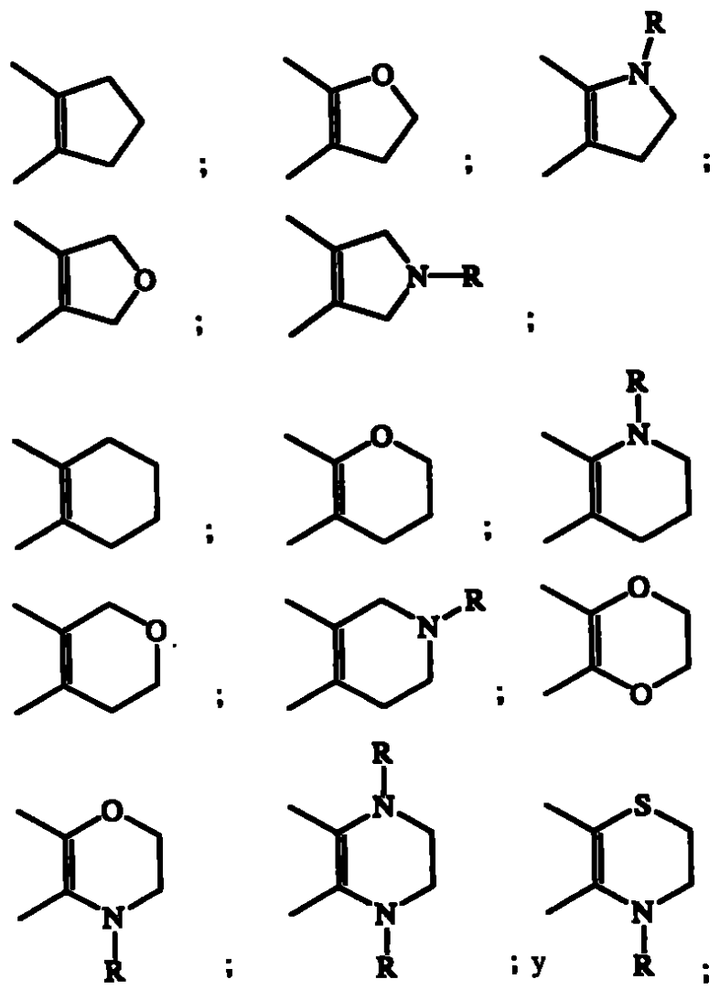
HO_2C; y

OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

en donde 2 sustituyentes se pueden tomar junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

en donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, se pueden tomar junto con un sustituyente dirradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado entre:

306



R es H o alquilo C_1-C_6;

m es un número entero de 0 o 1;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde los átomos de O y S no están presentes simultánemante, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1$S(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un

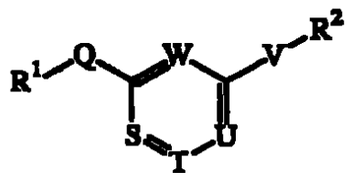
átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí;

en donde con cualquier grupo (alquil C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

2. Un compuesto de Fórmula Ia



Ia

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que:

R^1 y R^2, independientemente, se seleccionan entre:

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Alquenilo C_2-C_6 sustituido;

Alquinilo C_2-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido;

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6);

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido;

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8); y

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre:

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

309

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

Cada uno de S, T, U y W es C-R^4; o

Uno de S, T, U y W es N y los otros tres de S, T, U y W son C-R^4; o

Dos de S, T, U y W son N y los otros dos de S, T, U y W son C-R^4; o

T es C-R^4 y cada uno de S, U y W es N; o

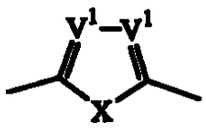
U es C-R^4 y cada uno de S, T y W es N; o

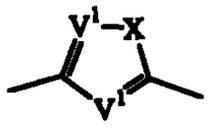
S es C-R^4 y cada uno de T, U y W es N;

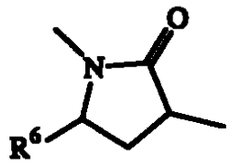
Cada R^4, independientemente, se selecciona entre: H, F, CH_3, CF_3, C(O)H, CN, HO, CH_3O, $C(F)H_2O$, $C(H)F_2O$ y CF_3O;

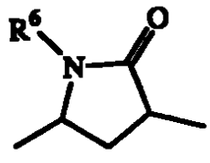
V es un heteroarilenilo de 5 miembros, y

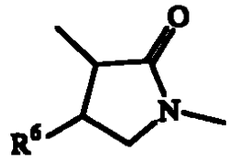
Q se selecciona entre: OCH_2, $N(R^6)CH_2$, OC(O), $CH(R^6)C(O)$, $OC(NR^6)$, $CH(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)C(O)$, $N(R^6)C(S)$, $N(R^6)C(NR^6)$, $N(R^6)CH_2$, SC(O), $CH(R^6)C(S)$, $SC(NR^6)$, trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡C, $CH_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCH_2$, $CF_2C{\equiv}C$, $C{\equiv}CCF_2$,

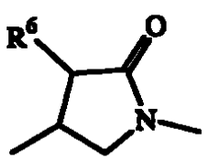


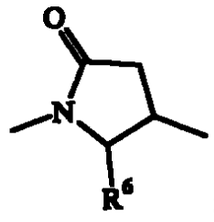
;


;


;


;


;


; y


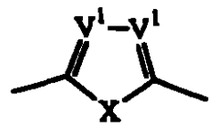
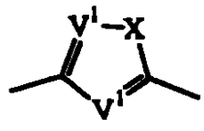
;

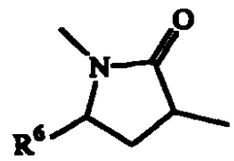
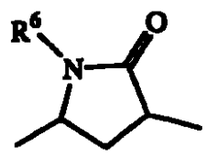
o

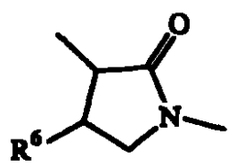
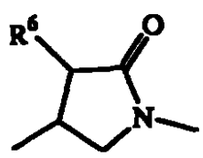
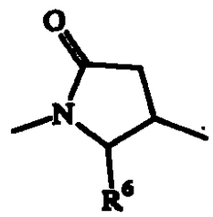
310

V es C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5) o C(S)N(R^5); y

Q se selecciona entre: OCH_2, N(R^6)CH_2, CH(R^6)C(O), OC(NR^6), CH(R^6)C(NR^6), N(R^6)C(NR^6), N(R^6)CH_2, CH(R^6)C(S), SC(NR^6), trans-(H)C=C(H), cis-(H)C=C(H), C≡CCH_2, C≡CCF_2,


;

;


;

;


;

; y

;

R^5 es H o alquilo C_1-C_6;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6; heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; fenilo; bencilo; o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

X es O, S, N(H) o N(alquilo C_1-C_6);

Cada V^1 es, independientemente, C(H) o N;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de ellos, independientemente, sobre un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionado, independientemente, entre:

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquil C_3-C_6-metilo;

Fenilo;

Fenilmetilo;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

311

Heterocicloalquil de 3 a 6 miembros-metilo;

Ciano;

CF_3;

(Alquil C_1-C_6)-OC(O);

$HOCH_2$;

(Alquil C_1-C_6)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(Alquil C_1-C_6)-$N(H)CH_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2CO$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H);

$N(H)_2C(O)N$(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)N-(alquilo C_1-C_6);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6);

$N(H)_2C(O)O$;

(Alquil C_1-C_6)-N(H)C(O)O;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NC(O)O;

HO;

(Alquil C_1-C_6)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

(Alquil C_1-C_6)-N(H);

(Alquil C_1-C_6)$_2$-N;

O_2N;

(Alquil C_1-C_6)-S;

(Alquil C_1-C_6)-S(O);

312

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$;

(Alquil C_1-C_6)$_2$-NS(O);

(Alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

(Alquil C_1-C_6)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

HO-C(=O)-(alquilenilo C_1-C_3);

HO-C(=O)-(cicloalquilen-1-ilo C_3-C_6);

Fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$ y CF_3;

heteroarilo de 5 o 6 miembros;

heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre F, Cl, OH, OCH_3, C≡N, COOH, $COOCH_3$, $C(=O)CH_3$ y CF_3;

SO_3H;

PO_3H_2; y

R^7R^{7a}-$(J)_m$-$N(H)CH_2$, en donde m es un número entero de 0 a 1; J es N-C(=O); y R^7 y R^{7a}, se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6, (alquil C_1-C_6)-C(=O), alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 o 2 OH, alquil C_1-C_3.-O-(alquilenilo C_1-C_3), heteroaril de 5 o 6 miembros-C(=O) y (alquil C_1-C_6)-$S(O)_2$; o R^7 y R^{7a} pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos para formar (i) un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con un CH_3 u oxo (es decir, =O), que contiene el átomo de nitrógeno, 0 o 1 átomos de O o S, y átomos de carbono o (ii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene el átomo de nitrógeno, 0 o 1 átomos de N adicionales, y átomos de carbono;

en donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

Halo;

HO_2C; y

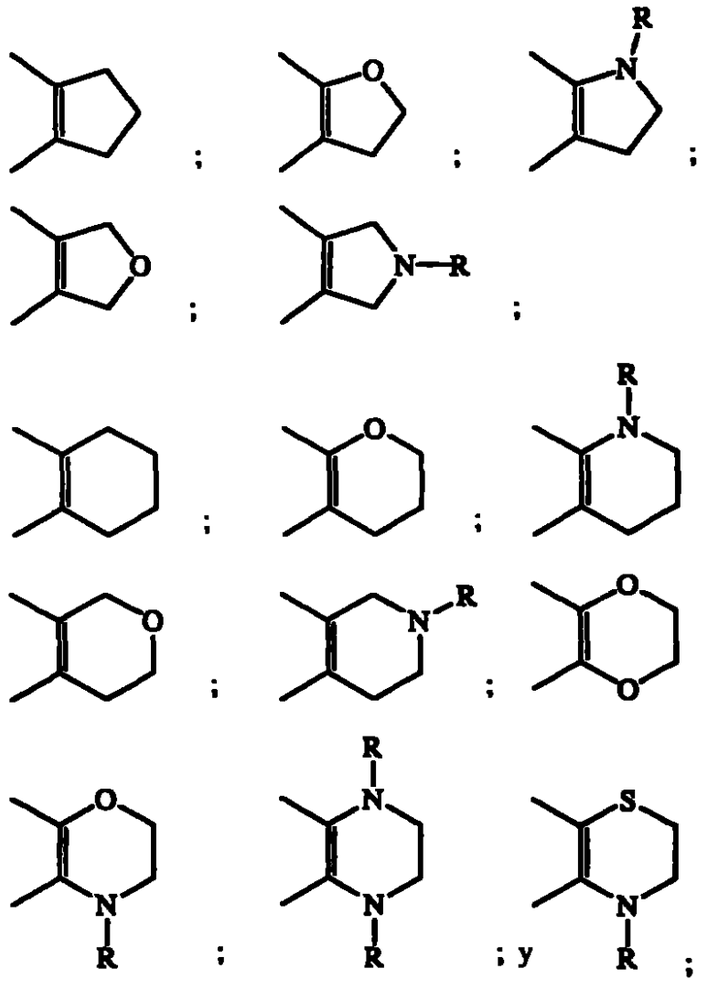
OCH_2O, en donde cada O está unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

en donde 2 sustituyentes pueden tomarse junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

en donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, pueden tomarse junto con un sustituyente dirradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado entre:

313

nado entre:



R es H o alquilo C_1-C_6;

m es un número entero de 0 o 1;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, en donde los átomos de O y S no están presentes simultánemante, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir o sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetilo;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O),

314

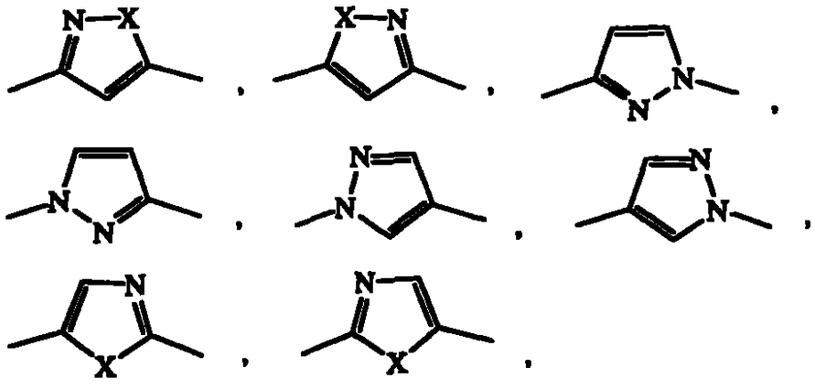
$IS(O)_2$, 1 N, 2 N(H) y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde el anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

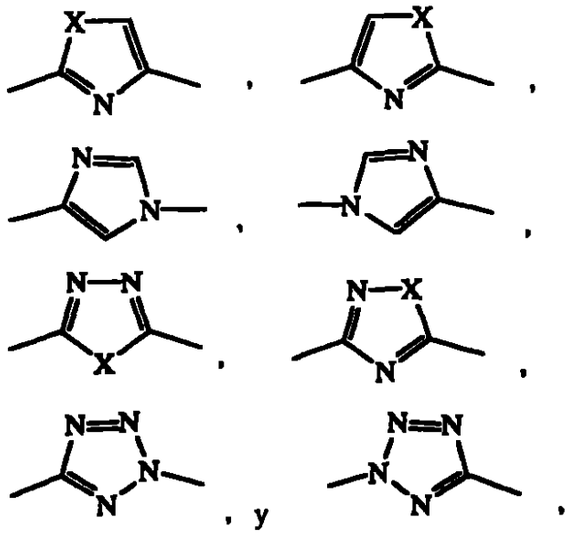
en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H) y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí;

en donde con cualquier grupo (alquil C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

3. El compuesto según la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH, y V se selecciona de los grupos:

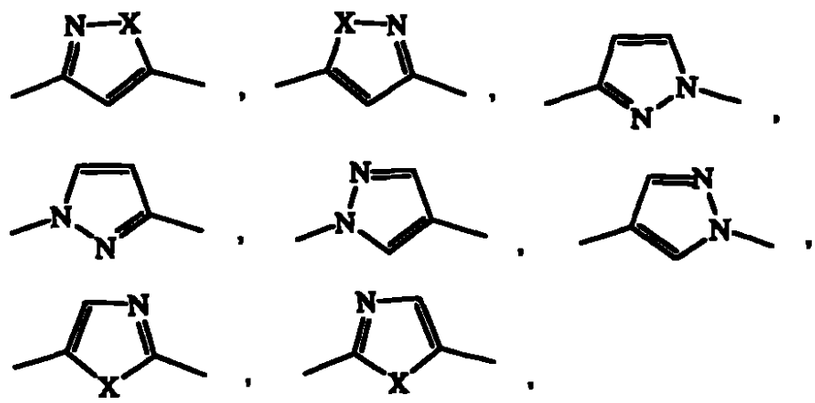


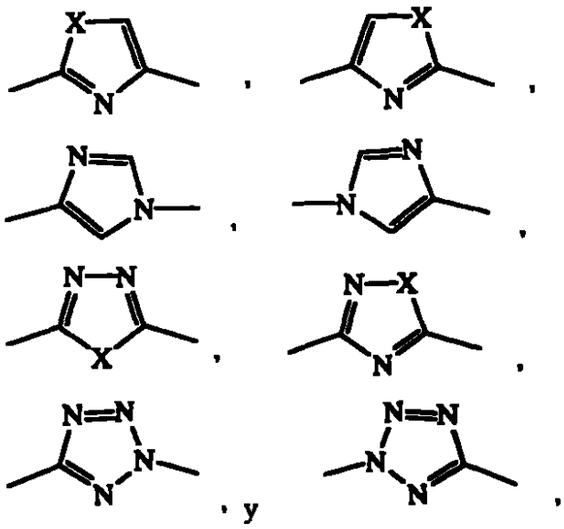


en donde X es O, S o N(H).

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y Q es C≡C o $N(R^6)C)O)$.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y Q se selecciona entre:





en donde X es O, S o N(H).

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de S, T, U y W es CH o uno de S, T, U y W es N y cada uno de los otros tres S, T, U y W es CH y cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

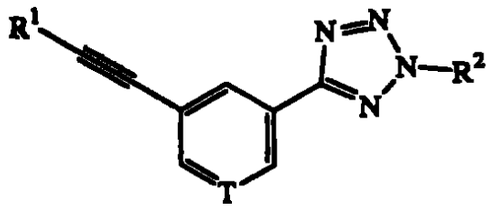
en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

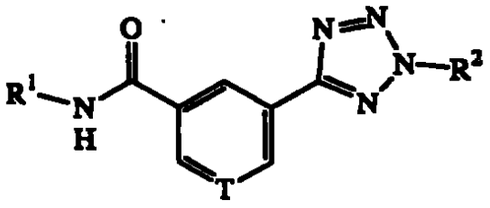
7. El compuesto según la reivindicación 2 de Fórmulas IIa, III, IV, V,

317

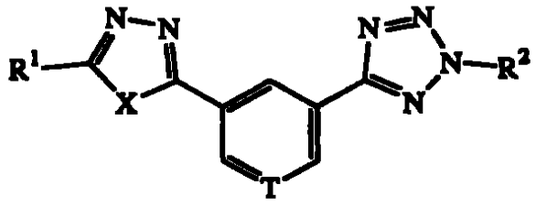
VI, VII u VIII



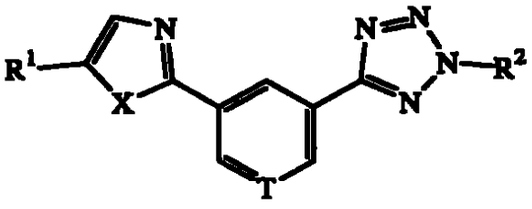
IIa



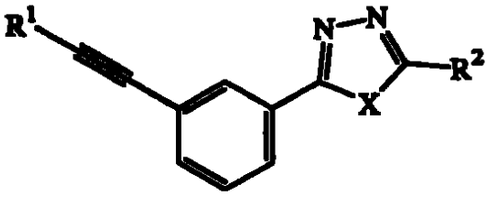
III



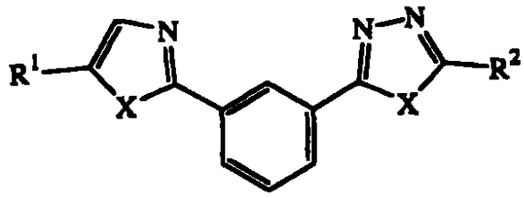
IV



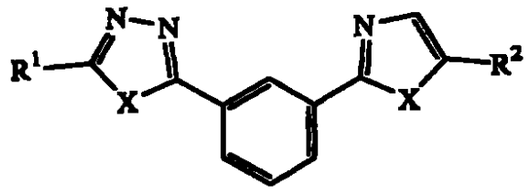
V



VI



VII



VIII

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

en las que T es CH o N, X es O, S o N(H), y cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre:

Cicloalquil C_3-C_6-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos bicíclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

8. Un compuesto seleccionado entre:

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico;

Ácido 4-(5-{5-[3-(4-metoxifenil)prop-1-inil]piridin-3-il}tetrazol-2-ilmetil)-benzoico;

Ácido [4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-acé-

tico;

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}-[1.3.4]tiadiazol-2-ilmetil)-benzoico;

Ácido 4-{5-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)piridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}-benzoico; y

Ácido 4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)-ciclohexanocarboxilico;

Ácido 1-[4-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)fenil]-ciclopropanocarboxilico;

Ácido 3-(5-{3-[3-(4-fluorofenil)prop-1-inil]fenil}tetrazol-2-ilmetil)benzoico; y

Ácido 4-{5-[2-(4-fluorobencilcarbamoil)-6-metilpiridin-4-il]tetrazol-2-ilmetil}benzoico; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

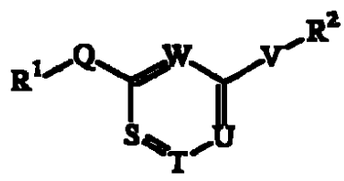
9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

10. Un método para tratar osteoartritis o artritis reumatoide, que comprende administrar al paciente que padece osteoartritis o artritis reumatoide una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

320

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Esta invención proporciona compuestos definidos por la Fórmula I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
en la que R^1, Q, S, T, U, V y R^2 son como se han definido en la memoria. La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en la memoria descriptiva, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. La invención proporciona también métodos para inhibir una enzima MMP-13 en un animal, que comprenden administrar al animal un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención proporciona también métodos para tratar una enfermedad mediada por una enzima MMP-13 en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea a solas o en una composición farmacéutica. La invención proporciona también métodos para tratar enfermedades tales como cardiopatías, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide, artritis distinta de la osteoartritis y de la artritis reumatoide, insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardiaca, degeneración macular relacionada con el envejecimiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades periodontales, soriasis, aterosclerosis y osteoporosis en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya sea a solas o en composición farmacéutica. La invención proporciona también combinaciones, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con otro componente farmacéuticamente activo como se ha descrito en la memoria descriptiva.

321

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25236A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03616
Fecha de presentación internacional: 03.08.2003
Fecha de prioridad: 13.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: A61K31/41
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

X Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de 12 hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. X Base para el reporte
II. _ Prioridad
III. X Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

IV. _ Falta de unidad inventiva
V. X Declaración razonada según artículo 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
VI _ Ciertos documentos citados
VII _ Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII _ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 15.09.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 16.09.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

322

Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465
Funcionario Autorizado: Gavriliu, D
Tel: +49 89 2399-8274

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03616

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-182 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-10 recibido el 12.06.2004 con carta del 07.06.2004

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó

☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2c):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

X reivindicaciones Nos. 1-3 (parcialmente); 9 (parcialmente), 10

puesto que:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No.están tan inapropiadamente soportadas en la descripción que no se pudo formar una opinión significativa.

X no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-3 (parcialmente), 9 (parcialmente).

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 4-8
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 4-8
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 4-8
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja anexa

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

R^1 y R^2 independientemente, se seleccionan entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquenilo C_2-C_6 sustituido;

Alquinilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6 -(alquilenilo C_1-C_6);

Cicloalquilo C_3-C_6 -(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituidos;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros -(alquilenilo C_1-C_6);

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros -(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6)

Naftil -(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9, y 10 miembros -(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroarilo de 5, 6, 9, y 10 miembros -(alquilenilo C_1-C_6); sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6);

R^3O-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros;

Heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros;

Heterobiarilo de 8 a 10 miembros sustituido;

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-O-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8);

Fenil-S(O)-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8); y

Fenil-$S(O)_2$-(alquilenilo C_1-C_8) sustituido;

en donde R^1 y R^2 no se seleccionan ambos entre :

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6; y

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cada R^3, independientemente, se selecciona entre:

H;

Alquilo C_1-C_6;

Alquilo C_1-C_6 sustituido;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6 sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6);

Naftil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6);

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenilo;

Fenilo sustituido;

Naftilo;

Naftilo sustituido;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros;

Heteroarilo de 5, 6, 9 y 10 miembros sustituido;

S es N;

T, U y W son cada uno C-R^4; ó

Uno de T, U, y W es N y los otros dos T, U y W son cada uno C-R^4; ó

T es C-R^4 y U y W son cada uno N; ó

U es C-R^4 y T y W son cada uno N;

Cada R^4, independientemente, se selecciona entre:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; y

CF_3O;

Q es N(H)C(O);

V es heteroarilenilo de 5 miembros, C(O)O, C(S)O, C(O)N(R^5), ó C(S)N(R^5); y R^5 es H ó alquilo C_1-C_6;

Cada grupo "sustituido" contiene de 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente en un átomo de carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados de

Alquilo C_1-C_6;

Alquenilo C_2-C_6;

Alquinilo C_2-C_6;

Cicloalquilo C_3-C_6;

Cicloalquilmetil C_3-C_6;

Fenil;

Fenilmetil;

Heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

Heterocicloalquilmetil de 3 a 6 miembros;

Ciano;

CF_3;

(Alquilo C_1-C_6)-OC(O);

$HOCH_2$;

(Alquilo C_1-C_6)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(Alquilo C_1-C_6)-N(H)CH_2;

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-NCH_2;

N(H)$_2$C(O);

(Alquilo C_1-C_6)-N(H)C(O);

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-NC(O);

N(H)$_2$C(O)N(H);

(Alquilo C_1-C_6)-N(H)C(O)N(H);

N(H)$_2$C(O)N(alquilo C_1-C_6);

(Alquilo C_1-C_6)-N(H)C(O)N(alquilo C_1-C_6);

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(H);

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-NC(O)N(alquilo C_1-C_6);

N(H)$_2$C(O)O;

(Alquilo C_1-C_6)-N(H)C(O)O;

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-NC(O)O;

HO;

(Alquilo C_1-C_6)-O;

CF_3O;

CF_2(H)O;

CF(H)$_2$O;

H_2N;

(Alquilo C_1-C_6)-N(H);

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-N;

O_2N;

(Alquilo C_1-C_6)-S;

(Alquilo C_1-C_6)-S(O);

(Alquilo C_1-C_6)-$S(O)_2$;

(Alquilo C_1-C_6)$_2$-$NS(O)_2$;

(Alquilo C_1-C_6)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)- (alquilenilo C_1-C_8)$_m$; y

(Alquilo C_1-C_6)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$- (alquilenilo C_1-C_8)$_m$;

En donde cada sustituyente sobre un átomo de carbono puede estar además seleccionado, independientemente, entre:

Halo;

HO_2C; y

OCH_2O, en donde cada O esta unido a átomos de carbono adyacentes para formar un anillo de 5 miembros;

En donde 2 sustituyentes se pueden tomar junto con un átomo de carbono al que ambos están unidos para formar el grupo C=O;

En donde dos átomos de carbono adyacentes, sustancialmente sp^2, se pueden tomar junto con un sustituyente diradicálico para formar un dirradical cíclico seleccionado de:

R es H ó alquilo C_1-C_6;

m es un número entero de 0 a 1;

en donde cada heteroarilenilo de 5 miembros, independientemente, es un anillo de 5 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroatomos seleccionados entre 1 O, 1 S, 1 NH, 1N(alquilo C_1-C_6), y 4 N; en donde los átomos de O y S no están presentes simultáneamente, y en donde el heteroarilenilo puede estar opcionalmente sin sustituir ó sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre fluoro, metilo, hidroxi, trifluorometilo, ciano y acetileno;

en donde cada heterocicloalquilo es un anillo que contiene átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N,2 N(H), y 2 N(alquilo C_1-C_6), y en donde cuando están presente dos átomos de O ó un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O ó un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, y en donde en anillo es saturado o contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno;

en donde cada heteroarilo de 5 miembros contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6) y 4 N, y cada heteroarilo de 6 miembros contiene átomos de carbono y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, N(H), y N(alquilo C_1-C_6), y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monociclicos; y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillo biciclicos 6,5-condensados, y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando los átomos de O y S están presentes simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre si;

en donde con cualquier grupo (alquilo C_1-C_6)$_2$-N, los grupos alquilo C_1-C_6 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros; y

en donde cada grupo y cada sustituyente citado anteriormente se selecciona de forma independiente.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T, U y W son cada uno C-R^4.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde T, U, y W son cada uno CH y cada uno de R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de:

Cicloalquilo C_3-C_6 (alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6), y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos biciclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

4. Un compuesto que es Acido benzoico 4-{5-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-piridin-4-il]-tetrazol-2-ilmetil}; o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto seleccionado entre:

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico(piridin-4-ilmetil)-amida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico(pirimidin-5-ilmetil)-amida;

4-[2-(4-ciano-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico(piridin-4-ilmetil)-amida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico 4-metoxi-bencilamida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico (piridin-3-ilmetil)-amida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico 4-fenoxi-bencilamida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico indan-1-ilamida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico 3,4-dicloro-bencilamida;

4-[2-(4-metanosulfonil-bencil)-2H-tetrazol-5-il]-piridin-2-ácido carboxilico 4-pirazol-1-il-bencilamida; ó

una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto que es ácido carboxilico 2-(5{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-oxazol-4-, o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de fórmulas IIa, III, IV, V, VI, VII, ó VIII

ó una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos,

en donde T es CH ó N, X es O, S ó N(H), y cada uno de R^1 y R^2 están independientemente seleccionados de:

Cicloalquilo C_3-C_6 (alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6);

Fenil-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6); y

Heteroaril de 5, 6, 9 y 10 miembros-(alquilenilo C_1-C_6) sustituido;

en donde cada heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, independientemente entre 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(alquilo C_1-C_6), y 4 N, y los heteroarilos de 5 y 6 miembros son anillos monocíclicos y los heteroarilos de 9 y 10 miembros son anillos biciclicos 6,5-condensados y 6,6-condensados, respectivamente, en donde al menos 1 de los 2 anillos condensados de un anillo bicíclico es aromático, y en donde cuando están presentes los átomos de O y S simultáneamente, los átomos de O y S no están unidos entre sí; y

en donde cada grupo y cada sustituyente se selecciona de forma independiente.

8. Un compuesto seleccionado entre:

Acido benzoico 4-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-,

Acido benzoico 4-(5-{5-[3-(4-metoxi-fenil)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-tetrazol-2-ilmetil)-,

Acido acetico [4-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-fenil]-,

Acido benzoico 4-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-[1,3,4]triadiazol-2-ilmetil)-,

Acido benzoico 4-{5-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-piridin-4-il]-tetrazol-2-ilmetil}-, y

Acido ciclohexancarboxilico 4-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-,

Acido ciclopropancarboxilico 1-[4-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-fenil],

Acido benzoico 3-(5-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-1-inil]-fenil}-tetrazol-2-ilmetil)-, y

Acido benzoico 4-{5-[2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-6-metil-piridin-4-il]-tetrazol-2-ilmetil),

ó una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos, en mezcla con un vehículo, excipientes o diluyente farmaceuticamente aceptables.

10. Un método para tratar osteoartritis o artritis reumatoidea, que comprende administrar al paciente que padece de osteoartritis o artritis reumatoidea, una cantidad eficaz no toxica de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, ó una de sus sales farmaceuticamente aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25236A	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 03/03616	International filing date *(day/month/year)* 03.08.2003	Priority date *(day/month/year)* 13.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/41		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC 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 12 sheets.

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

   - I ☒ Basis of the opinion
   - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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	Date of completion of this report
15.09.2003	16.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Gavriliu, D Telephone No. +49 89 2399-8274

3/10

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/IB 03/03616

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

1-182 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 received on 12.06.2004 with letter of 07.06.2004

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:

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. 1-3(part.), 9(part.),10

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   ☐ 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. 1-3(part.), 9(part.)

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	4-8
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	4-8
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	4-8
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

For reasoning with regards to unsearched subject-matter, see Form PCT/ISA/210 of the International Search Report. No International Preliminary Examination will be carried out with respect to subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e)PCT).

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(I)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The opinion expressed below with regard to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to subject-matter for which an international search report has been drawn up (i.e. claims 1-3, 9-10 (part.), Claims 4-8, as far as specific compounds recited in the examples and closely related homologous compounds are concerned). Present Claim 1 contains so many options, variables, possible permutations that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT arises and can in no way it be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples since it includes numerous possibilities which cannot be considered as equivalents, homologues or analogues of the examples.

2. **Reference is made to the following documents:**

   D1: WO 01 12612 A (HARGREAVES RODNEY BRIAN ;WHITTAMORE PAUL ROBERT OWEN (GB); ASTRAZE) 22 February 2001 (2001-02-22)

   D2: EP-A-0 286 364 (RIKER LABORATORIES INC) 12 October 1988 (1988-10-12)

   D3: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAYAMA, ATSUSHI ET AL: 'Preparation of 2-ethynylthiazole derivatives as leukotriene antagonists' retrieved from STN Database accession no. 129:189329 XP002263965 & JP 10 195063 A (DAIICHI

SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 28 July 1998 (1998-07-28)

D4: US-A-6 150 394 (TSUZUKI HIROSHIGE ET AL) 21 November 2000 (2000-11-21)

D5: US-B1-6 172 057 (DAVIS JAMIE MARIE ET AL) 9 January 2001 (2001-01-09)

3. **Amendments** (Article 19(2)PCT)

The subject-matter of the Claim 1 filed with the letter of 07.06.2004, has been restricted to the compounds of formula (I) for which Q is N(H)CO, V is a 5-heteroarylenyl or C(O)O, C(S)O, C(O)N(R5) or C(S)N(R5) and S is nitrogen. The Applicant indicates as support for the above-mentioned amendment the embodiment 122 on page 44 and embodiment 1. However, for the compounds of formula (I) as disclosed by the embodiment 1, there is not disclosed the possibility that the substituent Q to be a N(R6)Co moiety when V is C(O)O, C(S)O, C(O)N(R5) or C(S)N(R5) (see page 7-lines 4-15). Therefore the new Claim 1 does not comply with the requirements of Article 19(2)PCT (added subject-matter). The same applies also for the present dependent Claims 2-3. The subject-matter of the new Claims 4-6 relates to the specific examples (examples F12, F3-F11 and page 37, lines 12-13) and therefore fulfill the requirement of Article 19(2)PCT.

4. **Novelty** (Article 33(1) and (2) PCT).

It is pointed out that the assessments regarding the novelty for the present set of claims relate only to the searched subject-matter (Claims 4-8-even that the subject-matter of the present Claim 1 has been restricted compared with the original Claim 1, it is not completed covered by the search).

The subject-matter of the present application relates to compounds of Formula (I) (see Claim 1), useful as matrix metalloproteinase inhibitors.

The compounds claimed by the present Claim 7 are novel over the prior art (as well as the examples) on the account of the definitions of the substituents R1 and R2.

5. **Inventive step** (Article 33(1) and (3)PCT).

Since, the Claims 1-3 were partially searched, an inventive step can be discussed

only for the subject-matter of the Claims 4-8 which refers to specific embodiments novel over the prior art and which was completely searched.

The subject-matter of the present Claim 7 relates to compounds of formulae IIa-VIII as matrix metalloproteinase inhibitors, useful to treat arthritis diseases.

D4, which is considered to represent the closest prior art, discloses sulfonated amino acids derivatives as metalloproteinase inhibitors, useful to treat the same diseases as in the present case. The compounds disclosed by D4 are tetrazol-5-yl-phenyl derivatives, substituted with a ring linked through a methylensulfonyl moiety on the position para of the phenyl core-moiety.

The technical problem of the present application may therefore be regarded as a provision of further hetero biaryl derivatives as matrix metalloproteinase inhibitors.

D5 discloses also metalloproteinase inhibitors (see column 98-column 102). The compounds disclosed by D5 are hydoxyamides containing a sulfanyl, sulfinyl or sulfonyl function. Example 174 of D5 is a 2-phenyl-5H-tetrazol-5-yl sulfanyl derivative.

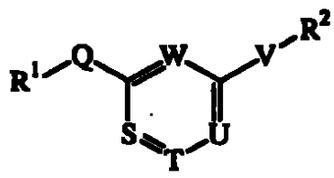
Since, the prior art documents neither disclose nor suggest the meta substitution with the specific substituents claimed by the present Claim 4-8, an inventive step can be acknowledged for the above-mentioned Claims as well as for the corresponding pharmaceutical compositions.

6. **Industrial applicability** (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present Claim 10 on the question whether it is industrial 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 also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

345

1. A compound of Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

R^1 and R^2 independently are selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

Substituted C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

Substituted C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 3- to 6-membered heterocycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted R^3O-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5- or 6-membered heteroaryl;

Substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

8- to 10-membered heterobiaryl;

Substituted 8- to 10-membered heterobiaryl;

Phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-O-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Substituted phenyl-S(O)-(C_1-C_8 alkylenyl);

Phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl); and

Substituted phenyl-$S(O)_2$-(C_1-C_8 alkylenyl);

wherein R^1 and R^2 are not both selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl; and

C_3-C_6 cycloalkyl;

Each R^3 independently is selected from:

H;

C_1-C_6 alkyl;

Substituted C_1-C_6 alkyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl;

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted naphthyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl;

Substituted phenyl;

Naphthyl;

Substituted naphthyl;

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl;

S is N;

T, U, and W are each C-R^4; or

One of T, U, and W is N and the other two of T, U, and W are each C-R^4; or

T is C-R^4 and U and W are each N; or

U is C-R^4 and T and W are each N;

Each R^4 independently is selected from:

H;

F;

CH_3;

CF_3;

C(O)H;

CN;

HO;

CH_3O;

$C(F)H_2O$;

$C(H)F_2O$; and

CF_3O;

Q is N(H)C(O);

V is a 5-membered heteroarylenyl, C(O)O, C(S)O, $C(O)N(R^5)$, or $C(S)N(R^5)$; and

R^5 is H or C_1-C_6 alkyl;

Each "substituted" group contains from 1 to 4 substituents, each independently on a carbon or nitrogen atom, independently selected from:

C_1-C_6 alkyl;

C_2-C_6 alkenyl;

C_2-C_6 alkynyl;

C_3-C_6 cycloalkyl;

C_3-C_6 cycloalkylmethyl;

Phenyl;

Phenylmethyl;

3- to 6-membered heterocycloalkyl;

3- to 6-membered heterocycloalkylmethyl;

cyano;

CF_3;

(C_1-C_6 alkyl)-OC(O);

$HOCH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)-OCH_2;

H_2NCH_2;

(C_1-C_6 alkyl)-$N(H)CH_2$;

(C_1-C_6 alkyl)$_2$-NCH_2;

$N(H)_2C(O)$;

(C_1-C_6 alkyl)-N(H)C(O);

(C_1-C_6 alkyl)$_2$-NC(O);

$N(H)_2C(O)N(H)$;

$(C_1-C_6$ alkyl)-$N(H)C(O)N(H)$;

$N(H)_2C(O)N(C_1-C_6$ alkyl);

$(C_1-C_6$ alkyl)-$N(H)C(O)N(C_1-C_6$ alkyl);

$(C_1-C_6$ alkyl)$_2$-$NC(O)N(H)$;

$(C_1-C_6$ alkyl)$_2$-$NC(O)N(C_1-C_6$ alkyl);

$N(H)_2C(O)O$;

$(C_1-C_6$ alkyl)-$N(H)C(O)O$;

$(C_1-C_6$ alkyl)$_2$-$NC(O)O$;

HO;

$(C_1-C_6$ alkyl)-O;

CF_3O;

$CF_2(H)O$;

$CF(H)_2O$;

H_2N;

$(C_1-C_6$ alkyl)-N(H);

$(C_1-C_6$ alkyl)$_2$-N;

O_2N;

$(C_1-C_6$ alkyl)-S;

$(C_1-C_6$ alkyl)-S(O);

$(C_1-C_6$ alkyl)-$S(O)_2$;

$(C_1-C_6$ alkyl)$_2$-$NS(O)_2$;

$(C_1-C_6$ alkyl)-$S(O)_2$-N(H)-C(O)-$(C_1-C_8$ alkylenyl)$_m$; and

$(C_1-C_6$ alkyl)-C(O)-N(H)-$S(O)_2$-$(C_1-C_8$ alkylenyl)$_m$;

wherein each substituent on a carbon atom may further be independently selected from:

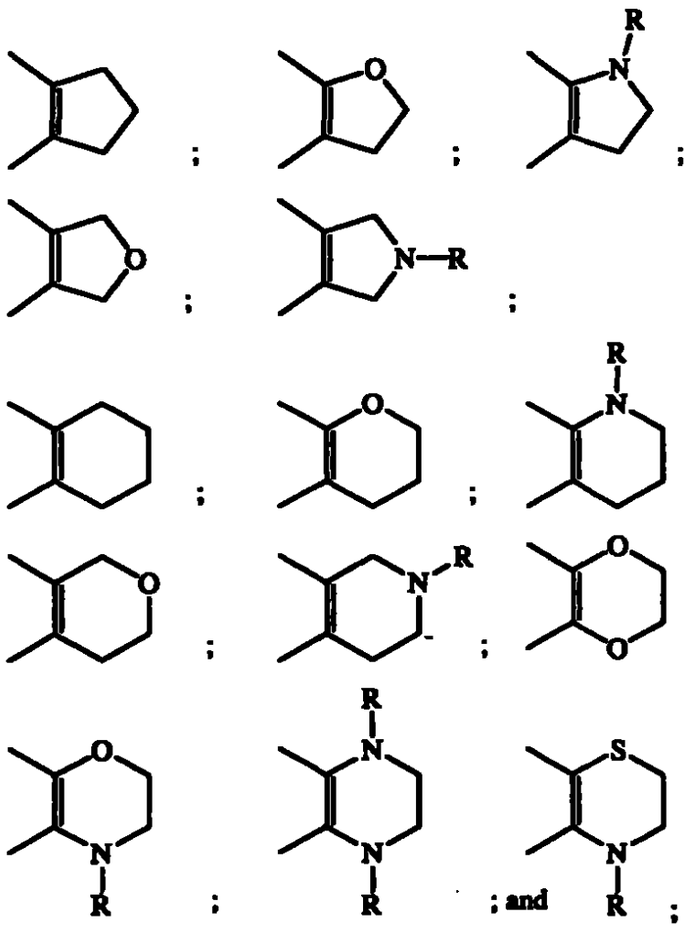
Halo;

HO_2C; and

OCH_2O, wherein each O is bonded to adjacent carbon atoms to form a 5-membered ring;

wherein 2 substituents may be taken together with a carbon atom to which they are both bonded to form the group C=O;

wherein two adjacent, substantially sp^2 carbon atoms may be taken together with a diradical substituent to form a cyclic diradical selected from:



R is H or C_1-C_6 alkyl;

m is an integer of 0 or 1;

wherein each 5-membered heteroarylenyl independently is a 5-membered ring containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from 1 O, 1 S, 1 NH, 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, wherein the O and S atoms are not both present, and wherein the heteroarylenyl may optionally be

unsubstituted or substituted with 1 substituent selected from fluoro, methyl, hydroxy, trifluoromethyl, cyano, and acetyl;

wherein each heterocycloalkyl is a ring that contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from 2 O, 1 S, 1 S(O), 1 $S(O)_2$, 1 N, 2 N(H), and 2 N(C_1-C_6 alkyl), and wherein when two O atoms or one O atom and one S atom are present, the two O atoms or one O atom and one S atom are not bonded to each other, and wherein the ring is saturated or optionally contains one carbon-carbon or carbon-nitrogen double bond;

wherein each 5-membered heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and each 6-membered heteroaryl contains carbon atoms and 1 or 2 heteroatoms independently selected from N, N(H), and N(C_1-C_6 alkyl), and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings; and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other;

wherein with any (C_1-C_6 alkyl)$_2$-N group, the C_1-C_6 alkyl groups may be optionally taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl; and

wherein each group and each substituent recited above is independently selected.

2. The compound according to Claim 1, wherein T, U, and W are each C-R^4.

3. The compound according to any one of Claims 1 and 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein T, U, and W are each CH and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

4. A compound which is 4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)- pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound selected from:

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyrimidin-5-ylmethyl)-amide;

4-[2-(4-Cyano-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-4-ylmethyl)-amide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid (pyridin-3-ylmethyl)-amide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-phenoxy-benzylamide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid indan-1-ylamide;

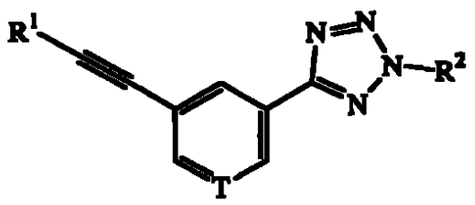
4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 3,4-dichloro-benzylamide;

4-[2-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-pyridine-2-carboxylic acid 4-pyrazol-1-yl-benzylamide; or

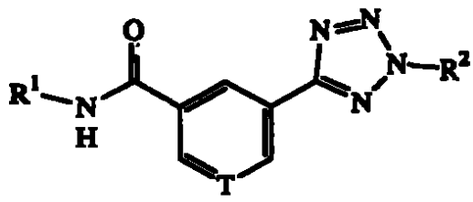
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound which is 2-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-oxazole-4-carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

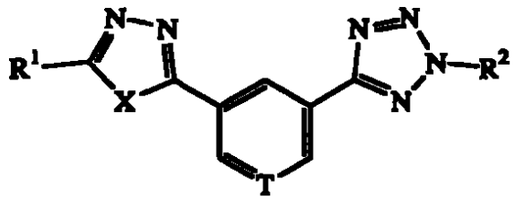
7. A compound of Formulas IIa, III, IV, V, VI, VII, or VIII



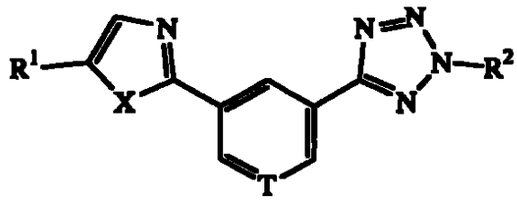
IIa



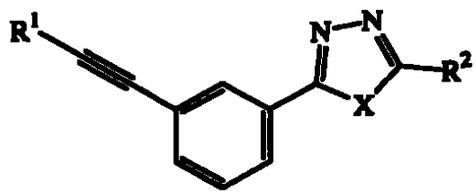
III



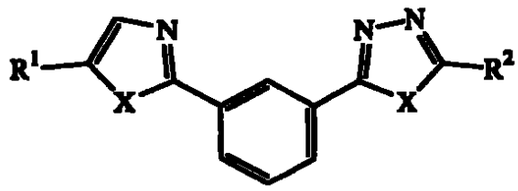
IV



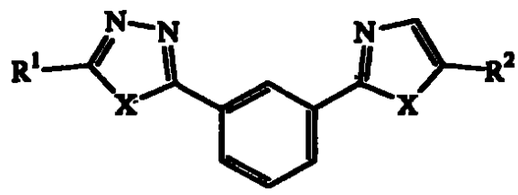
V



VI



VII



VIII

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein T is CH or N, X is O, S, or N(H), and and each of R^1 and R^2 are independently selected from:

Substituted C_3-C_6 cycloalkyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

Substituted phenyl-(C_1-C_6 alkylenyl);

5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl); and

Substituted 5-, 6-, 9-, and 10-membered heteroaryl-(C_1-C_6 alkylenyl);

wherein each heteroaryl contains carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms independently selected from 1 O, 1 S, 1 N(H), 1 N(C_1-C_6 alkyl), and 4 N, and 5- and 6-membered heteroaryl are

monocyclic rings and 9- and 10-membered heteroaryl are 6,5-fused and 6,6-fused bicyclic rings, respectively, wherein at least 1 of the 2 fused rings of a bicyclic ring is aromatic, and wherein when the O and S atoms both are present, the O and S atoms are not bonded to each other; and

wherein each group and each substituent is independently selected.

8. A compound selected from:

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-(5-{5-[3-(4-Methoxy-phenyl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid;

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-benzoic acid;

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; and

4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid;

1-[4-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-phenyl]-cyclopropanecarboxylic acid;

3-(5-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-prop-1-ynyl]-phenyl}-tetrazol-2-ylmethyl)-benzoic acid; and

4-{5-[2-(4-Fluoro-benzylcarbamoyl)-6-methyl-pyridin-4-yl]-tetrazol-2-ylmethyl}-benzoic acid; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

10. A method for treating osteoarthritis or rheumatoid arthritis, comprising administering to a patient suffering from osteoarthritis or rheumatoid arthritis a nontoxic effective amount of a compound of Formula I according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/41 C07D257/04 C07D417/12 C07D401/12 C07D405/12
C07D403/06 C07D401/14 C07D401/04 C07D401/06 A61K31/427
A61K31/4427 A61P29/00

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

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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 12612 A (HARGREAVES RODNEY BRIAN ;WHITTAMORE PAUL ROBERT OWEN (GB); ASTRAZE) 22 February 2001 (2001-02-22)	1-3
A	compound 23-page 9 claim 1; example 13; table 1	4-10
X	EP 0 286 364 A (RIKER LABORATORIES INC) 12 October 1988 (1988-10-12)	1-4
A	page 8, line 20 -page 10, line 11; claims 1,8-12; examples 7,13,22-24,32	5-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 2003	05/01/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03616

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; NAKAYAMA, ATSUSHI ET AL: "Preparation of 2-ethynylthiazole derivatives as leukotriene antagonists" retrieved from STN Database accession no. 129:189329 XP002263965	1-4
A	abstract & JP 10 195063 A (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 28 July 1998 (1998-07-28)	5-10
A	US 6 150 394 A (TSUZUKI HIROSHIGE ET AL) 21 November 2000 (2000-11-21) column 127, line 64 -column 132, line 67; claim 1; example 209; tables 22-46	1-10
A	US 6 172 057 B1 (DAVIS JAMIE MARIE ET AL) 9 January 2001 (2001-01-09) column 97, line 53 -column 102, line 30; claim 1; example 174	1-10

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present Claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. In fact, Claim 1 contains so many options, variables, possible permutations that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the Claim 1 impossible. The Claim 1 can in no way be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples since it include numerous possibilities which cannot be considered as equivalents, homologues or analogues of the examples. Consequently, the search was carried out for those parts of the application which do appear to be clear (concise and supported by the examples), namely for the compounds claimed by Claims 7. All the examples have been searched.

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.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03616

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 10 is 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. [X] Claims Nos.:
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.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0112612	A	22-02-2001	AU	766790 B2	23-10-2003
			AU	6582300 A	13-03-2001
			BR	0013374 A	07-05-2002
			CA	2381090 A1	22-02-2001
			CN	1379766 T	13-11-2002
			EP	1210339 A1	05-06-2002
			WO	0112612 A1	22-02-2001
			JP	2003507372 T	25-02-2003
			NO	20020764 A	17-04-2002
			NZ	517060 A	28-11-2003
EP 0286364	A	12-10-1988	AU	615182 B2	26-09-1991
			AU	1407388 A	06-10-1988
			CA	1322374 C	21-09-1993
			DE	3850598 D1	18-08-1994
			DE	3850598 T2	05-01-1995
			DK	177088 A	12-01-1989
			EP	0286364 A2	12-10-1988
			ES	2056105 T3	01-10-1994
			IL	85896 A	14-01-1993
			JP	1261379 A	18-10-1989
			JP	2514999 B2	10-07-1996
			KR	9609115 B1	13-07-1996
			NO	881482 A ,B,	07-10-1988
			NZ	224079 A	27-11-1990
			US	5049572 A	17-09-1991
			US	5103037 A	07-04-1992
			ZA	8802251 A	29-11-1989
JP 10195063	A	28-07-1998	NONE		
US 6150394	A	21-11-2000	AU	715764 B2	10-02-2000
			AU	1319597 A	20-08-1997
			BR	9707010 A	20-07-1999
			CA	2242416 A1	31-07-1997
			CN	1214041 A	14-04-1999
			CZ	9802252 A3	16-12-1998
			EP	0950656 A1	20-10-1999
			HU	9903687 A2	28-03-2000
			WO	9727174 A1	31-07-1997
			JP	2001316254 A	13-11-2001
			NO	983376 A	14-09-1998
			NZ	325939 A	23-06-2000
			PL	328270 A1	18-01-1999
			RU	2198656 C2	20-02-2003
			SK	98498 A3	13-04-1999
			TR	9801419 T2	21-10-1998
			US	6207698 B1	27-03-2001
			US	2003139379 A1	24-07-2003
			US	6235768 B1	22-05-2001
			US	6441021 B1	27-08-2002
US 6172057	B1	09-01-2001	US	6444704 B1	03-09-2002
			US	6342508 B1	29-01-2002
			US	6197791 B1	06-03-2001
			US	2002188120 A1	12-12-2002
			US	6331563 B1	18-12-2001
			US	6288086 B1	11-09-2001

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03616

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6172057 B1		US 2002032186 A1	14-03-2002
		US 2002006922 A1	17-01-2002

360

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05012712 00000000 Folios 359
Fecha (AMD): 2005-02-11 16:34:01
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE RECI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION / 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. X	( )	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
Indicación de qué se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	( )	( )
Representación gráfica o 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: Claudia M Nieva

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 361

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
WARNER LAMBERT COMPANY

Oficio N° 12311

ASUNTO:	Radicación N°	05-12732
	Solicitud internacional	PCT/IB2003/003616
	Fecha inicio fase nacional	13/03/2005
	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:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 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, 04 MAR 2005

202027

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