

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503327

(P2005-503327A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/166 Z C C

4 C O 2 2

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/192

4 C O 3 6

A 6 1 K 31/235

A 6 1 K 31/235

4 C O 5 5

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/36

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/433

4 C 2 O 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-564480 (P2002-564480)

(86) (22) 出願日 平成14年2月4日 (2002.2.4)

(85) 翻訳文提出日 平成15年8月13日 (2003.8.13)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2002/000344

(87) 国際公開番号 W02002/064547

(87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002.8.22)

(31) 優先権主張番号 60/268, 736

(32) 優先日 平成13年2月14日 (2001.2.14)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391011308

ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
テッド、ライアビリティ、カンパニーWARNER-LAMBERT COMP
ANY LLCアメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
9 5 0, モーリス・ブレインズ, テーパー
・ロード 2 0 1

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人 100080355

弁理士 西村 公佑

(74) 代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

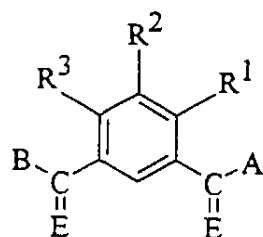
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤としてのイソフタル酸誘導体

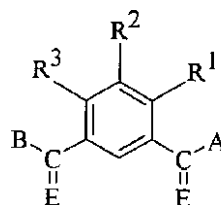
(57) 【要約】

式 I

【化 1】



(I)



(II)

(式中、R¹、R² および R³ は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、NO₂、NR⁴ R⁵、CN または CF₃ であり；

E は独立して O または S であり；

A および B は独立して OR⁴ または NR⁴ R⁵ であり；

；

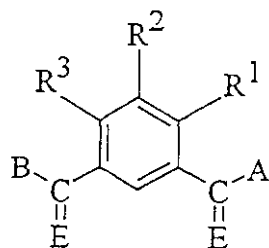
R⁴ および R⁵ の各々は独立して H、C₁ - C₆ アルキ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 I

【化 1】



I

10

[式中： R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^5 、 CN または CF_3 であり；

E は独立して O または S であり；

A および B は独立して OR^4 または NR^4R^5 であり；

R^4 および R^5 の各々は独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒に
 になるとき、場合により O 、 S または NH から選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているか、または未置換である 3 - ないし 8 - 員環を完成し；そして
 n は 0 から 6 までの整数である]

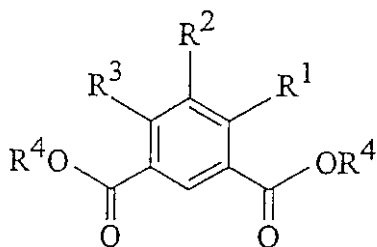
20

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 2】

次の式 II

【化 2】



II

30

[式中： R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^5 、 CN または CF_3 であり；そして

R^4 の各々は独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒に
 になるとき、場合により O 、 S または NH から選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているか、または未置換である 3 - ないし 8 - 員環を完成する]

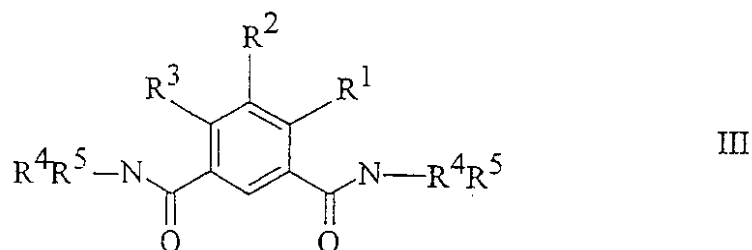
40

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 3】

次の式 III

【化 3】



〔式中： R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^6 、 CN または CF_3 であり；

R^4 および R^5 の各々は独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒に

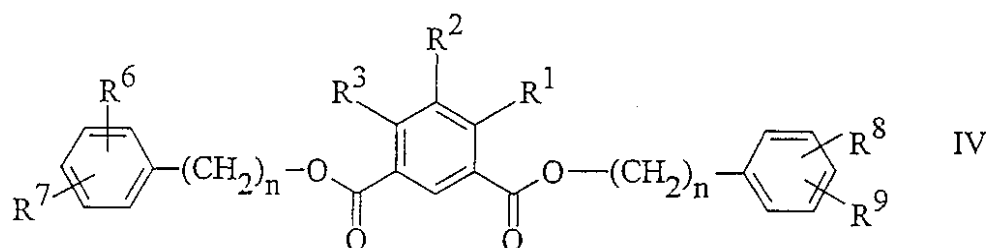
になるとき、場合により O 、 S または NH から選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているか、または未置換である 3 - ないし 8 - 員環を完成する〕

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 4】

次の式 I V

【化 4】



〔式中： n は 0 から 6 までの整数であり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^6 、 CN または CF_3 であり；

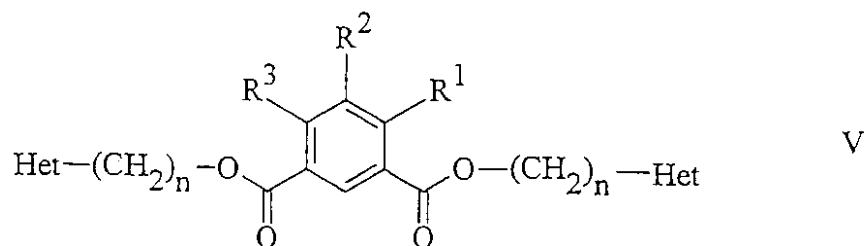
R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 の各々は独立して水素、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ニトロまたは NH_2 である〕

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 5】

次の式 V

【化 5】



〔式中： n は 0 から 6 までの整数であり；

10

20

30

40

50

R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^6 、 CN または CF_3 であり；

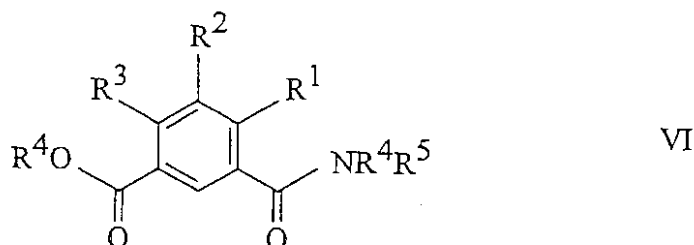
He t は未置換であるか、または置換されたヘテロアリール基である]

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 6】

次の式 VI

【化 6】



[式中： R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 NR^4R^5 、 CN または CF_3 であり；

R^4 および R^5 の各々は独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒になるとき、場合により O、S または NH から選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているか、または未置換である 3 - ないし 8 - 員環を完成し；そして n は 0 から 6 までの整数である]

の化合物またはその薬学的に受容できる塩の MMP 阻害量を投与することを含む、哺乳動物におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する方法。

【請求項 7】

下記の群：

4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メトキシベンジル) - イソフタルアミド；

イソフタル酸ジ - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) メチルエステル；

4 - メトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル；

4 - メトキシ - イソフタル酸ジピリジン - 4 - イルメチルエステル；

イソフタル酸ビス - (4 - フルオロ - ベンジル) エステル；

イソフタル酸ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) エステル；

イソフタル酸ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) エステル；

イソフタル酸ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) エステル；

イソフタル酸ビス - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) エステル；

N, N' - ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) - イソフタルアミド；

4 - アセチル - イソフタル酸ジベンジルエステル；

4 - メトキシカルボニルメトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル；

N, N' - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド；

N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；

4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；

N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N' - (4 - クロロ - ベンジル) -

4 - メトキシ - イソフタルアミド；

N - ベンジル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；

- N' - ベンジル - 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N' - ピリジン - 4 - イルメチル - イ
 ソフタルアミド ;
 N' - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N - (2 - フェノ
 キシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノ
 キシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N' - フラン - 2 - イルメチル - イ
 ソフタルアミド ;
 N' - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N - (2 - エトキシ - エチル) - 10
 4 - メトキシ - イソフタルアミド ;
 N , N' - ビス - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - イソフタルアミド ;
 N - ベンジル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 4 - メトキシ - N , N' - ビス - (4 - メチル - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - メトキシ - N , N' - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキ
 シ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド酸 , (4 - カルボ
 キシフェニル) メチルエステル ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } 20
 - 安息香酸 ;
 4 - メトキシ - イソフタル酸ジ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチルエ
 ステル ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル }
 - 安息香酸メチルエステル ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N' - (4 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド
 ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルア
 ミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソ 30
 フタルアミド ;
 N - (4 - クロロ - ベンジル) - N' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド
 ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタル
 アミド ;
 N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミ
 ド ;
 N , N' - ビス - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - エトキシ - N 1 , N 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソ 40
 フタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N' - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド
 ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド
 ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - ピリジン - 3 - イルメチル
 - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N' - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - イ
 ソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - イソプロポキシ 50

- イソフタルアミド ;
- 4 - イソプロポキシ - N 1 , N 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N 1 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 3 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 3 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 3 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
- N 1 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 3 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド 10 ;
- N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - (4 - クロロ - ベンジル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド ;
- N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N 3 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 1 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
- N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド ; 20
- 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - N 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- 4 - アミノ - N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- 4 - アセチルアミノ - N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド 30 ;
- N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- N - (4 - クロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - メチル - ベンジル) - イソフタルアミド 40 ;
- N , N ' - ビス - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
- ({ 3 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - ベンゾイル } - ベンジル - アミノ) - 酢酸 ;
- N - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミック (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エステル ;
- N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
- N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド ;

4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル }
 - 安息香酸メチルエステル ;
 N - 3 - メトキシベンジル - イソフタルアミック (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エ
 ステル ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル }
 - 安息香酸 ;
 N - (3 - アミノ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド
 ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド
 ;
 4 - エトキシ - N ' 1 , N ' ' 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミ
 ド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソ
 フタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - プロポキシ - イ
 ソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - イソプロポキシ
 - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ
 - イソフタルアミド ; および
 4 - メトキシ - イソフタル酸ジ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチルエ
 ステル

10

20

から選ばれる化合物。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物またはその薬学的に受容できる塩と、薬学的に受容できるキャリアー、
 希釈剤または添加剤と混合してなる、医薬組成物。

【請求項 9】

MMP - 13 酵素によって媒介された疾患の治療のための医薬の製造に於ける、式 I の化
 合物またはその薬学的に受容できる塩の使用。

【請求項 10】

MMP - 13 酵素によって媒介された疾患の治療のための医薬の製造に於ける、請求項 2
 の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用。

30

【請求項 11】

癌の治療のための医薬の製造に於ける、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の
 使用、または

慢性関節リウマチの治療のための医薬の製造に於ける、式 I の化合物またはその薬学的に
 受容できる塩の使用、または

変形性関節症の治療のための医薬の製造に於ける、式 I の化合物またはその薬学的に受容
 できる塩の使用、または

うっ血性心不全の治療のための医薬の製造に於ける、式 I の化合物またはその薬学的に受
 容できる塩の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害し、そしてそのため心疾患、多
 発性硬化症、変形性関節症および慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、および骨
 粗鬆症のような組織破壊の結果起こる疾患を治療するために有用であるイソフタル酸誘導
 体に関する。

【0002】

【発明の背景】

50

マトリックスメタロプロテイナーゼ（時にはMMPと呼ばれる）は、ほとんどの哺乳類において見出される天然に存在する酵素である。MMPの過剰・発現および活性化、またはMMPとMMPの阻害剤との間の平衡異常は、細胞外マトリックスまたは結合組織の破壊を特徴とする疾患の因子として示唆されている。

【0003】

ストロメライシン-1およびゼラチナーゼAは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）ファミリーの構成員である。その他の構成員としては、繊維芽細胞コラゲナーゼ（MMP-1）、好中球コラゲナーゼ（MMP-8）、ゼラチナーゼB（92kDaゼラチナーゼ）（MMP-9）、ストロメライシン-2（MMP-10）、ストロメライシン-3（MMP-11）、マトリライシン（MMP-7）、コラゲナーゼ3（MMP-13）、TNF-アルファ変換酵素（TACE）、およびその他の新しく発見された膜-関連マトリックスメタロプロテイナーゼ（Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., および Seiki M., Nature, 1994; 370: 61-65）がある。これらの酵素は、慢性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周炎、多発性硬化症、歯肉炎、角膜表皮および胃潰瘍、アテローム性動脈硬化症、再狭窄および虚血性心不全に導く新内膜（neointimal）増殖、および腫瘍転移のような疾患を包含する、結合組織の破壊の結果起こる多くの疾患に関係があるとされてきた。これらの疾患およびその他の疾患を予防および治療する方法は、現在、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害し、それによって疾患状態を起こす結合組織の破壊を削減および/または除去することによるものであることが認められている。

10

20

【0004】

マトリックスメタロプロテイナーゼ中には、典型的には阻害剤設計の焦点である触媒亜鉛ドメインが存在する。亜鉛キレート化基を導入することによる基質の改変は、ペプチドヒドロキサメートおよびチオール-含有ペプチドのような有効な阻害剤を生じさせた。ペプチドヒドロキサメートおよびMMPの天然の内因性阻害剤（TIMP）は、癌および炎症の動物モデルを治療するために良好に使用されている。MMP阻害剤はまた、うっ血性心不全およびその他の心臓血管疾患を予防および治療するためにも使用されている。米国特許第5,948,780号。

【0005】

公知のMMP阻害剤の使用にあたっての主たる制約は、それらにいずれかの特定の酵素に対する特異性が欠如していることである。最近のデータは、特異的MMP酵素がいくつかの疾患に関連し、その他のものには効果を有しないことを示している。MMPは、一般に、それらの基質特異性を基にして類別され、そして実際にコラゲナーゼサブファミリーMMP-1、MMP-8、およびMMP-13は、選択的に天然間質コラーゲンを開裂し、その結果、そのような間質コラーゲン組織に連結される疾患にのみ関連する。このことは、MMP-13のみが乳癌において過剰発現され、一方MMP-1のみが乳頭癌において過剰発現されるとの最近の発見によって証明された（Chen外、J. Am. Chem. Soc., 2000; 122: 9648-9654参照）。

30

【0006】

少数のMMP-13の選択的阻害剤が報告されている。WAY-170523と命名された化合物がChen外、上記、2000によって報告され、そして少数のその他の化合物が、MMP-13の選択的阻害剤であると主張されてPCT国際出願公開第WO 01/63244 A1中に報告されている。さらに、米国特許第6,008,243号には、MMP-13の阻害剤が開示されている。しかしながら、MMP-13の選択的または非選択的阻害剤は、いずれの哺乳類におけるいずれの疾患の治療用に承認も市販もされていない。したがって、有効で選択的なMMP阻害剤であり、そしてそれらに関連する疾患状態の予防および治療において臨床的に使用するために吟味できるものとするための受容できる毒性/効力の治療係数を有する、新規な低分子量化合物を発見することは、引き続き求められていた。本発明の目的は、ピリミジン誘導体であることを特徴とする選択的MMP

40

50

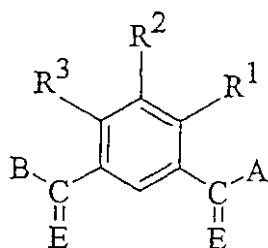
P - 13 阻害剤化合物群を提供することである。

【0007】

【発明の要約】

本発明は、イソフタル酸またはその類似体を使用して、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素、特に MMP - 13 を阻害する方法を提供する。本発明は、より詳細には、宿主に MMP 阻害量の式 I

【化7】



I

10

[式中：

R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 $NR^4 R^5$ 、 CN 、または CF_3 であり；

E は、独立して O または S であり；

A および B は、独立して OR^4 または $NR^4 R^5$ であり；

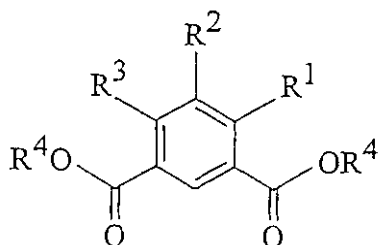
R^4 および R^5 の各々は、独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または、 R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒にになるとき、場合により O、S、または NH から選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているかまたは未置換である 3 - ないし 8 - 員環を完成し；そして n は、0 から 6 までの整数である]

によって定義される化合物またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む、MMP 酵素を阻害する方法を目的とする。

【0008】

宿主において MMP 酵素を阻害する好ましい方法は、式 I I

【化8】



II

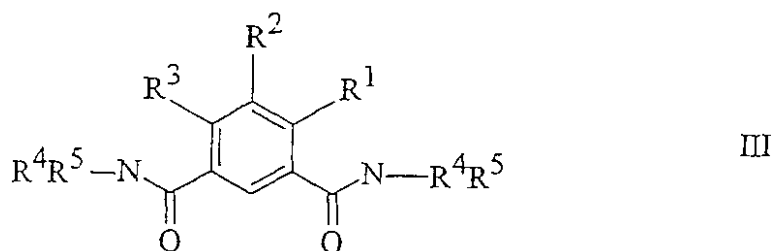
40

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上で定義したとおりであり、そして各 R^4 は、独立して上で定義したとおりである) の化合物またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む。

【0009】

MMP 酵素を阻害するもう一つの好ましい方法は、式 I I I

【化9】



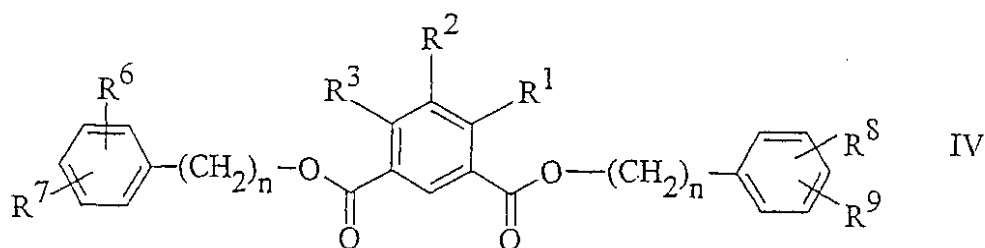
(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上で定義したとおりであり、そして各 R^4 および R^5 は、独立して上で定義したとおりである)の化合物またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む。

10

【0010】

特に好ましい方法は、式IV

【化10】



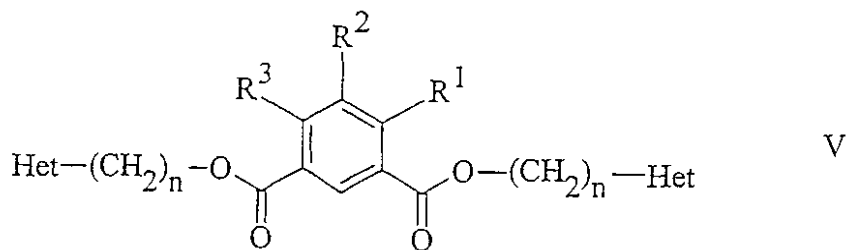
20

(式中、 n 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上で定義したとおりであり、そして R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、独立して水素、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ニトロ、または NH_2 である)を有するMMP阻害剤またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む。

【0011】

さらに別の好ましい方法は、式V

【化11】



30

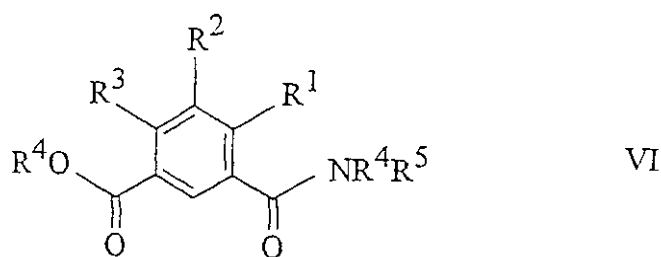
(式中、 n 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上で定義したとおりであり、そして Het は、未置換または置換ヘテロアリール基である)のMMP阻害剤またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む。

40

【0012】

さらに別の好ましい方法は、式VI

【化12】



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上で定義したとおりであり、そして各 R^4 および R^5 は、独立して上で定義したとおりである)の化合物またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む。

10

【0013】

式 I の化合物の幾つかは新規で、本発明のさらなる態様として提供される。かくして、本発明によって提供される化合物は：

- 4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メトキシベンジル) - イソフタルアミド；
- イソフタル酸ジ - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) メチルエステル；
- 4 - メトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル；
- 4 - メトキシ - イソフタル酸ジピリジン - 4 - イルメチルエステル；
- イソフタル酸ビス - (4 - フルオロ - ベンジル) エステル；
- イソフタル酸ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) エステル；
- イソフタル酸ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) エステル；
- イソフタル酸ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) エステル；
- イソフタル酸ビス - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) エステル；
- N, N' - ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) - イソフタルアミド；
- 4 - アセチル - イソフタル酸ジベンジルエステル；
- 4 - メトキシカルボニルメトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル；
- N, N' - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド；
- N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；
- 4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；
- N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N' - (4 - クロロ - ベンジル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド；
- N - ベンジル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；
- N' - ベンジル - 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；
- 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド；
- N' - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド；
- N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド；
- N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N' - フラン - 2 - イルメチル - イソフタルアミド；
- N' - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド；
- N, N' - ビス - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - イソフタルアミド；
- N - ベンジル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド；

20

30

40

【0014】

- 4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メチル - ベンジル) - イソフタルアミド；
- 4 - メトキシ - N, N' - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド；

50

N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N ' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド酸 , (4 - カルボキシフェニル) メチルエステル ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - 安息香酸 ;
 4 - メトキシ - イソフタル酸ジ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチルエステル ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - 安息香酸メチルエステル ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソフタルアミド ;
 N - (4 - クロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N , N ' - ビス - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - エトキシ - N 1 , N 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - イソプロポキシ - イソフタルアミド ;
 4 - イソプロポキシ - N 1 , N 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 3 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 3 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 3 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 N 1 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 3 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - (4 - クロロ - ベンジル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド ;
【 0 0 1 5 】
 N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メト

10

20

30

40

50

キシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 3 - ベンジル - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N 1 - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド ;
 N 3 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド ;
 4 - メトキシ - N 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - N 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 4 - アミノ - N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド ; 10
 4 - アセチルアミノ - N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (4 - クロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド 20
 ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - メチル - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N , N ' - ビス - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 ({ 3 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - ベンゾイル } - ベンジル - アミノ) - 酢酸 ; 30
 N - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミック (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エステル ;
 N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - 安息香酸メチルエステル ;
 N - 3 - メトキシベンジル - イソフタルアミック (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エステル ; 40
 4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } - 安息香酸 ;
 N - (3 - アミノ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 4 - エトキシ - N ' 1 , N ' ' 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド ;
 N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - エトキシ - イソフタルアミド ; 50

N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - プロポキシ - イソフタルアミド ;

N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - イソプロポキシ - イソフタルアミド ;

N 1 , N 3 - ビス - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド ; および

4 - メトキシ - イソフタル酸ジ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチルエステル

から選択される。

【 0 0 1 6 】

10

本発明のさらに別の態様は、キャリアー、添加剤、または希釈剤と混合した式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩を含む医薬組成物である。好ましい組成物は、式 I I から V I の化合物またはその薬学的に受容できる塩を含む。

【 0 0 1 7 】

さらに別の態様は、M M P - 1 3 酵素によって媒介される疾患に罹患している患者に有効量の式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩を投与することを含む、M M P - 1 3 によって媒介される疾患を治療するための方法である。

さらなる本発明の態様は、M M P - 1 3 によって媒介される疾患の治療用の薬剤の製造における、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

【 0 0 1 8 】

20

また好ましくは、式 I I 、 I I I 、 I V 、 V または V I の化合物のいずれか 1 つまたはその薬学的に受容できる塩の M M P - 1 3 によって媒介される疾患の治療用の薬剤の製造における使用である。

また好ましくは、癌の治療のための薬剤の製造における式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

【 0 0 1 9 】

また好ましくは、慢性関節リウマチの治療のための薬剤の製造における式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

また好ましくは、変形性関節症の治療のための薬剤の製造における式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

30

また好ましくは、心不全の治療のための薬剤の製造における式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

また好ましくは、炎症の治療のための薬剤の製造における式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の使用である。

【 0 0 2 0 】

さらなる本発明の態様は、M M P - 1 3 酵素によって媒介される疾患に罹患した患者に式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の有効量を投与することを含む、かかる疾患の治療のための方法である。

本発明による好ましい治療法は、癌、殊に乳癌、炎症、および心不全から選ばれる疾患の治療法である。本発明に従って治療されるべき特定の疾患としては、変形性関節症および慢性関節リウマチがある。

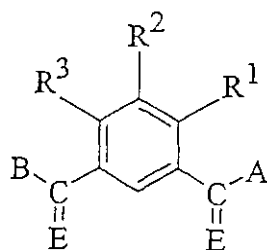
40

さらなる本発明の態様は、式 I の化合物または、その薬学的に受容できる塩の M M P - 1 3 阻害量を動物に投与することを含む、動物における M M P - 1 3 酵素の阻害のための方法である。

【 0 0 2 1 】

本発明の他の 1 つの態様は、次の式 I

【 化 1 3 】



I

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 NO_2 、 N 10
 R^4 R^5 、 CN または CF_3 であり；

E は、独立して O または S であり；

A および B は、独立して OR^4 または $NR^4 R^5$ であり；

R^4 および R^5 の各々は、独立して H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または、 R^4 と R^5 を一緒にしてこれらが結合している窒素と共に、場合によって O 、 S 、または NH から選ばれる複素原子を含む、場合によって置換されているかまたは置換されていない、3 ~ 8 員環を完成するものとし、
 n は、0 ~ 6 の整数である]

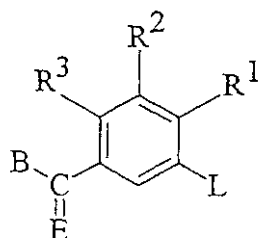
の化合物、またはその薬学的に受容できる塩の製造方法であって、

20

【0022】

次の式(A)

【化14】



(A)

30

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 E および B は上で定義したとおりであり；

L は CO_2H 、 CO_2M 、 $C(=O) -$ ハロ、 $C(=O) - OR^7$ 、 $C(=O) - NR^8$ 8
 R^9 、 $C(=O) - C$ (ハロ)₃ または $C - N$ であり；

R^7 はペンタフルオロフェニル、 $C(=O) - R^4$ (ここで R^4 は上で定義したとおりである)、または

$S(O)_2 R^4$ (ここで R^4 は上で定義したとおりである) であり；

R^8 および R^9 はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、イミダゾール - 1 - イル、
 フタルイミド - 1 - イル、ベンゾトリアゾール - 1 - イル、またはテトラゾール - 1 - イルを形成し；そして

M はアルカリ金属陽イオンまたはアルカリ土類金属陽イオンである]

40

の化合物と溶媒および、式(B)

$D - R^4$ (B)

[式中、 R^4 は上で定義したとおりであり；

D は HO 、 $HN(R^5)$ 、 MO または $MN(R^5)$ (ここで R^5 および M は上で定義したとおりである) である]

の化合物とを、場合によってカップリング剤、第3級有機アミノ、酸触媒、塩基触媒、酸ハロゲン化物、および酸無水物から選ばれる、1 ~ 3 つの試薬の存在下に接触させることからなるものである。

【0023】

本発明の方法において、 n が 0 ~ 6 の整数で、 R^4 が $(CH_2)_n$ アリール、または (C 50

H_2)_n ヘテロアリールであるか、または

本発明の方法において、 n が 0 ~ 6 の整数で、 R^4 が $(\text{CH}_2)_n$ アリール、または $(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、 A が OR^4 、そして B が OR^4 であるか、または

本発明の方法において、 R^4 が $(\text{CH}_2)_n$ アリール、または $(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、 n が 0 ~ 6 の整数、 A が OR^4 、そして、 B が NR^4R^5 (ここで R^5 は H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである) であるか、または

本発明の方法において、 R^4 が $(\text{CH}_2)_n$ アリール、または $(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、 n が 0 ~ 6 の整数、 A が NR^4R^5 (ここで R^5 は H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである)、そして B が OR^4 であるか、または

本発明の方法において、 R^4 が $(\text{CH}_2)_n$ アリール、または $(\text{CH}_2)_n$ ヘテロアリール、 n が 0 ~ 6 の整数、 A が NR^4R^5 、 B が NR^4R^5 、そして R^5 が H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであるもの、が好ましい。 10

【0024】

上記した本発明方法のいずれか 1 つの態様において、 L が CO_2H 、 CO_2M または $\text{C}(=\text{O})$ -ハロ (ここで M はアルカリ金属陽イオン、またはアルカリ土類金属陽イオンである) であるものが、より好ましい。

【0025】

【発明の詳述】

本発明によって提供される MMP-酵素を阻害する方法において使用されるべき化合物は、式 I によって定義される化合物である。式 I において、 R^1 ないし R^9 は、" $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル" 基を包含する。これらは、1 ないし 6 個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖状炭素鎖である。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ネオペンチルおよび n -ヘキシルがある。アルキル基は、所望ならば例えばヒドロキシ、アミノ、アルキルおよびジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、ニトロ、およびシアノのような基で、置換されていることができる。 20

【0026】

NR^4R^5 基の例としては、アミノ、メチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、3-アミノプロピルアミノ、3-エチルアミノブチルアミノ、3-ジ- n -プロピルアミノ-プロピルアミノ、4-ジエチルアミノブチルアミノ、および 3-カルボキシプロピオニルアミノが含まれる。 R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素と一緒に、3 ないし 7 個の炭素原子および窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する環を形成することができる。このような環状 NR^4R^5 基の例としては、ピロリジニル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-ベンジルピペラジニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピラジニル、モルホリニルなどがある。 30

【0027】

"ハロ" としては、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードがある。

"アルケニル" は、2 ないし 6 個の炭素原子および 1 個の二重結合を有する直鎖および分枝鎖状炭化水素基を意味し、エテニル、3-ブテン-1-イル、2-エテニルブチル、3-ヘキセン-1-イルなどを包含する。 40

"アルキニル" は、2 ないし 6 個の炭素原子および 1 個の三重結合を有する直鎖および分枝鎖状炭化水素基を意味し、エチニル、3-ブチン-1-イル、プロピニル、2-ブチン-1-イル、3-ペンチン-1-イルなどを包含する。

"シクロアルキル" は、シクロプロピル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロブチル、アダマンチル、ノルピナニル、デカリニル、ノルボルニル、シクロヘキシルおよびシクロペンチルのような単環式または多環式炭化水素 (hydrocarbon) 基を意味する。このような基は、ヒドロキシ、ケトなどのような基で置換されていることができる。また、1 ないし 3 個のヘテロ原子が炭素に取って代わっている環も包含される。このような基は、"ヘテロサイクリル" と呼ばれ、これは、また O 、 S 、または NR^2 から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子をも有するシクロアルキル基を意味し 50

、その例は、オキシラニル、ピロリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピランおよびモルホリンである。

【0028】

“アルコキシ”は、酸素を通して結合した上記のアルキル基を指し、その例としてはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどがある。さらに、アルコキシは、 $-O-(CH_2)_2-O-OH_3$ などのようなポリエーテルを指す。

“アシル”は、カルボニル基を通して結合したアルキルまたはアリール(Ar)基であるR基、すなわち $R-C(O)-$ (ここでRは、アルキルまたはアリールである)を意味する。例えば、アシルとしては、置換アルカノイルを包含する C_1-C_6 アルカノイルがあり、ここでアルキル部分は、 NR^4R^5 またはカルボン酸または複素環基によって置換されていることができる。典型的なアシル基としては、アセチル、ベンゾイル、イソニコチノイルなどがある。

10

【0029】

上記のアルキル、アルケニル、アルコキシおよびアルキニル基は、場合により、好ましくは NR^4R^5 、フェニル、置換フェニル、チオ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、アシル、ハロ、ニトリル、シクロアルキル、および、5-または6-員の炭素環または窒素、置換窒素、酸素および硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を有する複素環、から選択される1ないし3個の基によって置換されていてもよい。“置換窒素”は、 C_1-C_6 アルキルまたは $(CH_2)_nPh$ (ここでnは、1、2または3である)を有する窒素を意味する。ペルハロおよびポリハロ置換もまた、包含される。

20

【0030】

置換アルキル基の例としては、2-アミノエチル、アセチルメチル、ペンタクロロエチル、トリフルオロメチル、2-ジエチルアミノエチル、2-ジメチルアミノプロピル、エトキシカルボニルメチル、3-フェニルブチル、メタニルスルファニルメチル、メトキシメチル、3-ヒドロキシベンチル、2-カルボキシブチル、4-クロロブチル、3-シクロプロピルプロピル、ペンタフルオロエチル、3-モルホリノプロピル、ピペラジニルメチル、4-ベンゾイルブチル、および2-(4-メチルピペラジニル)エチルがある。

置換アルキニル基の例としては、2-メトキシエチニル、2-ベンゾイルエチリル、2-エチルスルファニルエチニル、4-(1-ピペラジニル)-3-(ブチニル)、3-フェニル-5-ヘキシニル、3-ジエチルアミノ-3-ブチニル、4-クロロ-3-ブチニル、4-シクロブチル-4-ヘキセニルなどがある。

30

【0031】

典型的な置換アルコキシ基としては、アミノメトキシ、アセトキシメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-エトキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、6-カルボキシヘキシルオキシ、などがある。

さらに、置換アルキル、アルケニルおよびアルキニル基の例としては、ジメチルアミノメチル、カルボキシメチル、4-ジメチルアミノ-3-ブテン-1-イル、5-エチルメチルアミノ-3-ペンチン-1-イル、4-モルホリノブチル、4-テトラヒドロピリミジルブチル、3-イミダゾリジン-1-イルプロピル、4-テトラヒドロチアゾール-3-イル-ブチル、フェニルメチル、3-クロロフェニルメチルなどがある。

40

【0032】

用語“Ar”および“アリール”は、未置換および置換芳香族基を指す。ヘテロアリール(Het)基は、4ないし9個の環原子を有し、そのうちの1ないし4個の環原子は、独立してO、SおよびNより成る群から選択される。好ましいヘテロアリール基は、5-または6-員芳香環中に1または2個のヘテロ原子を有する。単-および二環式芳香環系は、アリールおよびヘテロアリールの定義に包含される。二環式アリール基は、例えばナフチルである。二環式ヘテロアリール基は、インドリルおよびベンゾチエニルの名指しをすればいくつかのものが含まれる。好ましい置換基としては、アルキル、アルコキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、CN、 CF_3 、チオアルキル、アシルお

50

よびヒドロキシがある。典型的なアリールおよびヘテロアリール基としては、フェニル、3 - クロロフェニル、2 , 6 - ジブロモフェニル、ピリジル、3 - メチルピリジル、ベンゾチエニル、2 , 4 , 6 - トリブロモフェニル、4 - エチルベンゾチエニル、フラニル、3 , 4 - ジエチルフラニル、ナフチル、4 , 7 - ジクロロナフチル、モルホリニル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、メチレンジオキシフェニル、ベンゾ - 2 , 1 , 3 - チアジアゾール、ベンゾ - 2 , 1 , 3 - オキサジアゾールなどがある。

【0033】

好ましいAr基は、フェニルおよび、独立してアルキル、アルコキシ、チオ、チオアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOR^7$ 、トリフルオロメチル、ニトロ、式 $-NR^4R^5$ のアミノ、および $T(CH_2)_mQR^4$ または $T(CH_2)_mCO_2R^4$ 、[ここでmは、1ないし6であり、Tは、O、S、 NR^4 、 $N(O)R^4$ 、 NR^4R^6Y または CR^4R^5 であり、Qは、O、S、 NR^5 、 $N(O)R^5$ または NR^5R^6Y である](ここで R^4 および R^5 は、上記のとおりであり、そして R^7 は、水素、アルキルまたは置換アルキル、例えばメチル、トリクロロエチル、ジフェニルメチルなどである)から成る群から選択される1、2または3個の基によって置換されたフェニル、である。アルキルおよびアルコキシ基は、上で定義したように置換されていることができる。例えば典型的な基は、カルボキシルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシルアルキル、ヒドロキシルアルコキシ、およびアルコキシアルキルである。典型的な置換アリール基としては、2 , 6 - ジクロロフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、1 , 3 - ベンゾジオキサリル、4 - ジメチルアミノフェニル、2 , 4 , 6 - トリエトキシフェニル、3 - シアノフェニル、4 - メチルチオフェニル、および3 , 5 - ジニトロフェニルがある。

【0034】

用句“第三級有機アミン”は三置換窒素基を意味し、ここで3つの置換基は、独立して $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、ベンジルから選択されるか、またはこの置換基の2つがそれらが結合する窒素と一緒にあって1つの窒素原子および炭素原子を含む5 - または6 - 員の単環式複素環を形成し、そして第3の置換基が $C_1 - C_{12}$ アルキルおよびベンジルから選択されるか、または3つの置換基がそれらが結合する窒素と一緒にあって1または2つの窒素原子および炭素原子、ならびに場合により2つの窒素原子が存在する場合 $C = N$ 二重結合を含む7 - ~ 12 - 員の二環式複素環を形成する。第三級有機アミンの実例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ベンジルジエチルアミノ、ジシクロヘキシルメチルアミン、1 , 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(“DBU”)、1 , 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(“TED”)、および1 , 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ - 5 - エンが挙げられる。

【0035】

用語“カップリング剤”は、任意の試薬、または2、3または4つの試薬のいずれかの組み合わせを含み、この試薬は慣例的に使用されてカルボン酸またはその薬学的に受容できる塩と、アルコールまたはアミンとのカップリングを促進し、カルボキシルエステルまたはカルボキシルアミドのそれぞれを生じさせる。カップリング剤は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 に記載される。結合剤の実例としては、N, N' - カルボニルジイミダゾール(“CDI”)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド(“DCC”)、

10

20

30

40

50

、トリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキシレート、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(“BOP-Cl”)、 POCl_3 、 $\text{Ti}(\text{Cl})_4$ 、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(“EDAC”)が挙げられる。

【0036】

用句“酸触媒”は、カルボン酸もしくはその薬学的に受容できる塩、ニトリル、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、カルボン酸ハロゲン化物、またはカルボン酸無水物と、アルコールまたはアミノとのカップリングを触媒し、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドそれぞれを生成するために慣例的に用いられる任意のプロトン性酸またはルイス酸を意味する。酸触媒は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 に記載されている。実例としては、無水塩化水素、塩酸、酢酸中の臭化水素、塩化亜鉛、四塩化チタニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、フェノール、硫酸、メタンスルホン酸、硫酸マグネシウム、アンバーリスト、-15樹脂、シリカゲル等が挙げられる。

【0037】

ニトリルは、酸触媒の存在下でアルコールまたはアミンと接触させてもよく、そして得られた中間体イミデートまたはアミジンそれぞれを水と接触させ、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドそれぞれを生成させてもよい。

【0038】

用句“塩基触媒”は、カルボン酸またはその薬学的に受容できる塩、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、カルボン酸ハロゲン化物、またはカルボン酸無水物と、アルコールまたはアミノとのカップリングを触媒し、それぞれカルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドを生成するために慣例的に用いられる任意の塩基を意味する。塩基触媒は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 において記載されている。実例としては、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウム tert-ブトキシド、第三級有機アミン、チタニウムテトライソプロポキシド、ナトリウムメトキシド、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、塩基性アルミナ等が挙げられる。

【0039】

用句“酸ハロゲン化物”は、カルボン酸またはその薬学的に受容できる塩と、アルコールまたはアミンとのカップリングを触媒し、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドをそれぞれ生成するために慣例的に用いられる任意のカルボン酸ハロゲン化物またはスルホン酸ハロゲン化物を意味する。酸ハロゲン化物は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transfor

mations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 に記載されている。実例としては、アセチルクロライド、トリフルオロメタンスルホンクロライド、2,2-ジメチルアセチルブロミド、パラトルエンスルホンクロライド、ペンタフルオロ-ベンゾイルクロリド等が挙げられる

【0040】

用句“酸無水物”は、カルボン酸またはその薬学的に受容できる塩と、アルコールまたはアミンとのカップリングを触媒し、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドをそれぞれ生成するために慣例的に用いられる任意のカルボン酸無水物またはスルホン酸無水物を意味する。酸無水物は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 に記載される。実例としては、無水酢酸、トリフルオロ無水酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ペンタフルオロ-安息香酸無水物、混成酸無水物等が挙げられる

【0041】

用語“ハロゲン化物”には、フッ化物、塩化物、臭化物およびヨウ化物が含まれる。用語“カップリング触媒”は、アリールボロン酸、ヘテロアリールボロン酸、アリールスズ、ヘテロアリールスズ、アリールマグネシウムハロゲン化物、ヘテロアリールマグネシウムハロゲン化物、アリールリチウム、またはヘテロアリールリチウムを含むハロゲン化アリール、アリールトリフルオロメタンスルホネート、ハロゲン化ヘテロアリール、またはヘテロアリールトリフルオロメタンスルホネート、またはその活性化物誘導体と、末端アルキンとのカップリングを触媒し、アリールアルキンまたはヘテロアリールアルキンで生成するために慣例的に使用される任意の金属触媒、好ましくは遷移金属触媒を意味する。このカップリング触媒は、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; ならびに Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 に記載される。カップリング触媒の実例としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化鉄(III)、Heck 反応触媒、Suzuki 反応触媒、Stille 反応触媒が挙げられる。

【0042】

ここで用いられる“有効量”は、哺乳動物中の1つまたはそれ以上のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の加水分解活性(hydrolytic activity)を阻害するのに必要とされる式Iの化合物の量を意味する。

用語“哺乳類”は、人および動物、例えば犬、猫、馬、羊および家畜を含む。

用語“ホスト”は、化合物が投与される哺乳類を意味する。

【 0 0 4 3 】

用語 “ 包含する (i n c l u d i n g) ”、“ 含有する (c o n t a i n i n g) ” または “ を特徴とする (c h a r a c t e r i z e d b y) ” と同義である用語 “ 含む (c o m p r i s i n g) ” は、包括的または開放的であり、そして付加的な、列挙されない要素または方法工程をこの用語に続いて記載される本発明の範囲から除外しない。

用語 “ から成る (c o n s i s t i n g o f) ” は、閉鎖的であり、そしてこの用句に続く本発明の説明において特定されないいずれの要素、工程または成分をも排除する。

用句 “ から本質的に成る (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) ” は、それに続く発明の範囲を、特定された要素、工程または成分、および発明の基本的で新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないそれらのさらに別の要素、工程または成分、に限定する。 10

【 0 0 4 4 】

用語 “ 患者 ” は、哺乳類を意味する。好ましい患者としては、ヒト、ネコ、イヌ、雌ウシ、ウマ、ブタおよびヒツジがある。

用語 “ 動物 ” は、哺乳類を意味する。好ましい動物としては、ヒト、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、サル、ネコ、イヌ、雌ウシ、ウマ、ブタおよびヒツジがある。

【 0 0 4 5 】

患者に対する治療上有効な治療養生法の決定は、医師または獣医師技術における通常の熟練の水準内である。臨床使用においては、有効量は、米国食品医薬品局 (T H E U . S . F o o d a n d d r u g A d m i n i s t r a t i o n)、または相当する外国政府機関によって推奨される量であることができる。 20

【 0 0 4 6 】

用句 “ 混合した ” または “ 混合物の ” は、不均一または均一混合物のいずれかを含むそのように混合された成分を意味する。好ましいのは均一混合物である。用句 “ 医薬製剤 ” および “ 製剤 ” は、他に指示しない限り同義であって、その中に他のキャリアーをとまなうかまたは他のキャリアーをとまなわない活性成分がキャリアーによって取り囲まれている (このキャリアーは、このようにして活性成分と関連している) カプセル剤を提供するキャリアーとしてのカプセル化材と本活性化化合物との配合物を包含する。同様にカシェ剤およびロゼンジが包含される。医薬製剤を以下に十分に説明する。

【 0 0 4 7 】

用句 “ 抗癌有効量 ” は、特定の患者または患者母集団において治療されている癌を阻害し、停止させまたはその退行を引き起こすために十分な本発明の化合物またはその薬学的に受容できる塩の量を意味する。例えばヒトまたはその他の哺乳類において、抗癌有効量は、研究室または臨床設定において実験的に決定することができるか、または治療されている特定の癌および患者について米国食品医薬品局または相当する外国政府機関のガイドラインによって要求される量であることができる。 30

【 0 0 4 8 】

変形性関節症または慢性関節リウマチの治療のための、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の有効量は、特定の患者または患者母集団において治療されている関節炎を阻害し、停止させ、またはその退行を引き起こすために十分な量であることが認識されるべきである。例えばヒトまたはその他の哺乳類において、抗関節炎有効量は、研究室または臨床設定において、実験的に決定することができるか、または特定の関節炎および治療されている患者について米国食品医薬品局または相当する外国政府機関のガイドラインによって要求される量であることができる。 40

【 0 0 4 9 】

用句 “ M M P - 1 3 阻害量 ” は、特定の動物または動物母集団において、その触媒ドメインを包含しているその切頭形 (t r u n c a t e d f o r m) を包含する酵素マトリックスメタロプロテイナーゼ - 1 3 を阻害するために十分な、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の量を意味する。例えばヒトまたはその他の哺乳類において、M M P - 1 3 阻害量は、研究室または臨床設定において実験的に決定することができるか、または 50

治療されている特定の MMP - 13 酵素および患者について米国食品医薬品局または相当する外国政府機関のガイドラインによって要求される量であることができる。

【0050】

マトリックスメタロプロテイナーゼが下記の酵素を包含することは、認められるべきである：

MMP - 1、間質コラゲナーゼ、コラゲナーゼ - 1、または繊維芽細胞 - 型コラゲナーゼとしても公知である；

MMP - 2、ゼラチナーゼ A または 72 kDa 型 IV コラゲナーゼとしても公知である；

MMP - 3、ストロメライシンまたはストロメライシン - 1 としても公知である；

MMP - 7、マトリライシンまたは PUMP - 1 としても公知である；

MMP - 8、コラゲナーゼ - 2、好中球コラゲナーゼまたは多形核 - 型 (" PMN - 型 ") コラゲナーゼとしても公知である；

MMP - 9、ゼラチナーゼ B または 92 kDa 型 IV コラゲナーゼとしても公知である；

MMP - 10、ストロメライシン - 2 としても公知である；

MMP - 11、ストロメライシン - 3 としても公知である；

MMP - 12、メタロエラスターゼとしても公知である；

MMP - 13、コラゲナーゼ - 3 としても公知である；

MMP - 14、膜 - 型 (" MT ") 1 - MMP または MTI - MMP としても公知である；

MMP - 15、MT2 - MMP としても公知である；

MMP - 16、MT3 - MMP としても公知である；

MMP - 17、MT4 - MMP としても公知である；

MMP - 18；および

MMP - 19。

マトリライシン - 2 としても公知である MMP - 26 を包含するその他の MMP が公知である。

【0051】

これまでに議論したように、本発明の一つの態様は、酵素 MMP - 13 の選択的阻害剤である式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩またはその使用である。本発明において使用されるような MMP - 13 の選択的阻害剤は、例えば MMP - 1、MMP - 2、MMP - 3、MMP - 7、MMP - 8、MMP - 9、または MMP - 14 のような他の少なくとも 1 つのマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素、または腫瘍壊死因子アルファコンバーターゼ (" TACE ") に対するよりも MMP - 13 に対してインビトロで 5 倍有効である化合物である。本発明の好ましい形態は、MMP - 1 と対比して MMP - 13 の選択的阻害剤である新規の化合物である。本発明のその他の形態は、他の MMP 酵素または TACE の少なくとも 1 種に対するよりも MMP - 13 に対してインビトロで 10 倍、20 倍、50 倍、100 倍、または 1000 倍有効である化合物である。

【0052】

本発明のさらに別の態様は、2、3、4、5、6、または 7 種の他の MMP 酵素に対して、または TACE および 1、2、3、4、5、6、または 7 種の他の MMP 酵素に対して、MMP - 13 の選択的阻害剤である式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩である。本発明のさらに別の態様は、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩を使用する方法である。

好ましくはこの発明方法は、式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩を使用するもので、ここでこの化合物またはその薬学的に受容できる塩は上記した MMP - 13 の選択的阻害剤の好ましい一態様に包含されるものである。

【0053】

適当な剤形、用量および投与経路の決定が製剤および医療技術における通常の熟練の水準内であることは認められるべきであり、これを以下に説明する。

用語 " IC₅₀ " は、受容体または酵素のような生物学的標的の活性を 50 % 阻害するた

10

20

30

40

50

めに必要とされる試験化合物の濃度を意味する。

用句“触媒ドメイン”は、MMP酵素の触媒亜鉛カチオンを含有するドメインを意味し、ここでMMP酵素は、2つ以上のドメインを含有する。触媒ドメインは、公知の天然に存在する、または合成の基質の多数のもののいずれか一つに対するMMP-13またはMMP-13CDの触媒活性の少なくともいくらかを保有するその切頭形(truncated form)を包含する。例えば、MMP-13がその構成員であるコラゲナーゼは、シグナルペプチドドメイン、プロペプチドドメイン、触媒ドメインおよびヘモペキシン様ドメインを含有することが報告された(Ye Qi-Zhuang, Hupe D., Johnson L., Current Medicinal Chemistry、1996; 3: 407-418)。

10

【0054】

用句“MMP-13を阻害する方法”は、全長MMP-13、MMP-13の触媒ドメインを含有する形を含む公知の天然に存在するまたは合成の基質の多数のもののいずれか一つに対する触媒活性を保有するその切頭形(truncated form)、および少なくともいくらかの触媒活性を保有するMMP-13の触媒ドメインの切頭形(truncated form)、を阻害する方法を包含する。

MMPの触媒ドメインに対する阻害剤活性が各々の全長酵素に対する阻害剤活性を预言するものであることが先に示された(Ye Qi-Zhuang、外、1996、上記)ことは、認められるべきである。

【0055】

20

本発明において使用すべき化合物は、溶媒和していない形、ならびに水和形を包含する溶媒和形で存在することができる。一般に、水和形を包含する溶媒和形は、溶媒和していない形と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【0056】

式Iの化合物は、キラル中心を有することができ、こうしてラセミ混合物および個々のエナンチオマーとして存在することができる。すべてのこのような異性体形は、本発明の方法において使用することができて、新規化合物として提供される。

式Iの化合物は、さらに、式Iの化合物の酸付加塩および/または塩基塩を包含する(但しこれらに限定はされない)塩、溶媒和物およびN-オキシドを含むいずれもの薬学的に受容できる製剤を形成することができる。本発明はまた、式Iの化合物、ならびにそのための薬学的に受容できるキャリアー、希釈剤または添加剤を含む医薬製剤をも提供する。これらの形のすべてを本発明の方法において使用することができ、新規な医薬組成物として提供される。

30

【0057】

式Iの化合物の薬学的に受容できる酸付加塩としては、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などのような無機酸から誘導される塩、ならびに脂肪族モノ-およびジカルボン酸、フェニル-置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などのような有機酸から誘導される塩が含まれる。このような塩としてはこの結果、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などがある。アルギネート(arginate)のようなアミノ酸の塩、グルコン酸塩、ガラクトン酸塩などもまた考慮される;例えばBerge外、"Pharmaceutical Salts," J. of Pharmaceutical Science、1977; 66: 1-19参照。

40

【0058】

50

塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形を一般的な方法で、塩を生成させるための十分量の所望の酸と接触させることによって製造される。遊離塩基形は、塩形を塩基と接触させ、そして遊離塩基を一般的な方法で単離することによって再生させることができる。遊離塩基形は、それらの各々の塩形とは極性溶媒中の溶解度のような一定の物理的性質においていくらか異なるが、他の点では、これらの塩は、本発明の目的のためにはそれらの各々の遊離塩基と同等である。

【0059】

薬学的に受容できる塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物または有機アミンのような金属またはアミンを用いて形成させられる。カチオンとして使用する金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適当なアミンの例は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミンおよびプロカインである；例えば Berge 外、上記、1977 参照。

10

【0060】

酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形を一般的な方法で塩を生成させるための十分量の所望の塩基と接触させることによって製造される。遊離酸形は、塩形を酸と接触させ、そして遊離酸を一般的な方法で単離することによって再生させることができる。遊離酸形は、それらの各々の塩形とは極性溶媒中の溶解度のような一定の物理的性質においていくらか異なるが、他の点では、これらの塩は、本発明の目的のためにはそれらの各々の遊離酸と同等である。

20

【0061】

本発明の化合物は、製剤化して、経皮および直腸内投与を包含する種々の経口剤形および非経口剤形で投与することができる。必要とされるすべては、MMP 阻害剤が疾患に罹患している哺乳類に、疾患および/またはそのような疾患に関連する症状における改善を引き起こすために必要とされる量である有効量で投与されることである。下記の剤形が活性成分として式 I の化合物または相当する式 I の化合物の薬学的に受容できる塩または溶媒和物のいずれかを含むことができることは、当業者には理解されるであろう。

【0062】

式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩は、有機化学の分野の当業者によって幾つかの名前を挙げれば、例えば、Fieser and Fieser による Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001; または、Alan R. Katritzky による Handbook of Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Ltd., London, 1985 のような化学文献中に見出される方法によって製造され得る。

30

40

【0063】

別法として、熟練した当業者は、広く利用可能なデータベースの、例えば Chemical Abstracts Service, Columbus Ohio または、MDL Information Systems GmbH (以前の Beilstein Information Systems GmbH), Frankfurt, Germany から利用可能なデータベースをサーチすることによって、本発明の化合物の製造に有用な方法を見出すであろう。

【0064】

本発明の化合物の調製は、商業上の供給元から購入することができる出発物質、試薬、溶

50

剤、および触媒を使用してもいいし、またはそれらは上記で引用される参考文献または供給元の手順を適用することにより容易に調製し得る。本発明化合物を調製するのに有用である出発物質、試薬、溶剤、および触媒の商業上の供給元としては、例えば The Aldrich Chemical Company および他の Sigma Aldrich corporation St. Louis, Missouri の子会社 BACHEM, BACHEM A. G., Switzerland または Lancaster Synthesis Ltd., United Kingdom が挙げられる。

【0065】

Fieser and Fieser による Reagent for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000; Richard C. Larock による Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Wiley-Interscience によるシリーズ Compendium of Organic Synthetic Methods, 1989; Jerry March によるテキスト Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley-Interscience, New York, 2001 および Alan R. Katritzky による Handbook of Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Ltd., London, 1985 は参照によって本明細書に加入される。

10

20

【0066】

本発明の化合物は、有機化学の当業者には周知の方法によって製造される。式 I の化合物は、市販されている出発物質、または標準的な有機合成技術によって容易に製造される反応物を利用して製造される。本発明の式 I の化合物の典型的な合成を下のスキーム 1 に示す。スキーム 1 の第一工程は、二酸を、ジクロロメタンのような非プロトン性 (non protic) 溶媒中で塩化チオニルまたは塩化オキサリルのような塩素化試薬と反応させて、二酸塩化物を得ることを含む。次にこの酸塩化物を過剰のアミン、 NHR^4R^5 、またはトリエチルアミンのような有機塩基化合物と反応させて、式 I のビス - アミドを得ることができる。別法として、酸塩化物をジクロロメタンのような非プロトン性溶媒中でトリエチルアミンまたは炭酸カリウムのような有機または無機塩基と共に、アルコール、 R^4OH 、と反応させて、式 I のビス - エステルを得ることができる。このビス - エステルをいくつかの環境において、高められた温度でアミン、 NHR^4R^5 、と反応させて、式 I のビス - アミドを得ることができる。二酸はまた、有機または無機塩基を含有する非プロトン性溶媒中でハロゲン化アルキルと反応させて、式 I のビス - エステルを得ることもできる。第三の手順は、ジメチルホルムアミド、DMF、またはジクロロメタンのような溶媒中で二酸をヒドロキシベンゾトリアゾール、HOBt、およびジシクロヘキシルカルボジイミド、DCC、およびアミン、 NHR^4R^5 、と反応させて、式 I のビス - アミドを得ることを包含する。

30

【0067】

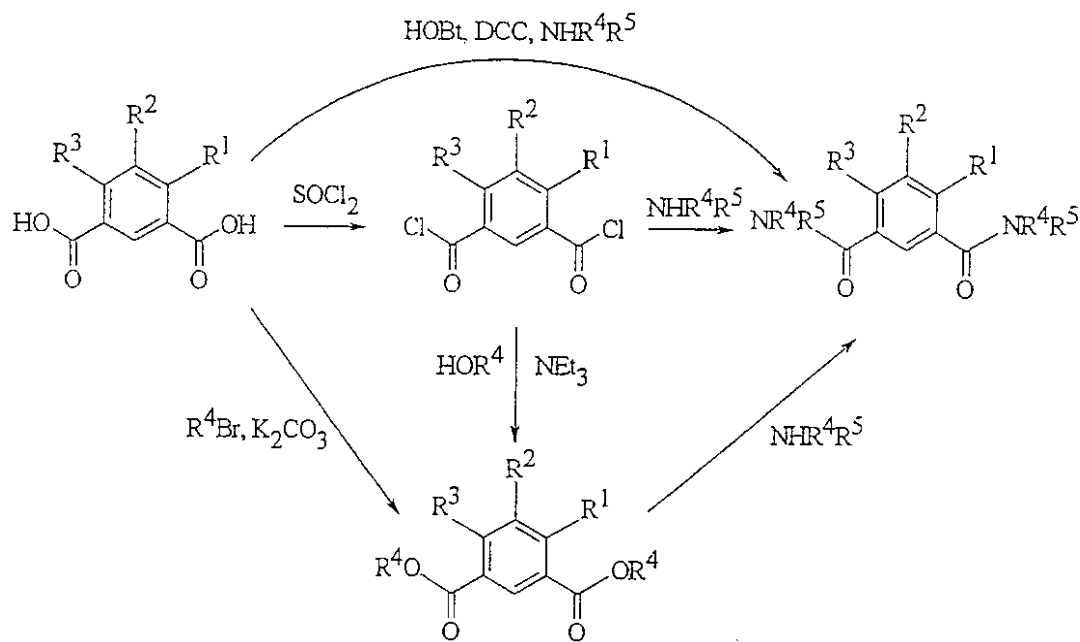
式 I の化合物はまた、コンビナトリアル技術、スキーム 2 を使用して合成された。二酸塩化物をマーシャル (Marshall) 樹脂のような樹脂に結合させて、結合酸塩化物を得る。このものは次にジクロロメタンのような溶媒中でトリエチルアミンの存在においてアミン、 NHR^4R^5 、と反応させて、樹脂 - 結合アミドを得る。次にこの樹脂を有機塩基の存在においてジオキサン中でアミン、 NHR^4R^5 、と反応させることによって開裂させて、各 R^4 および R^5 が独立して上で定義したとおりである式 I のビス - アミドを得る。

40

【0068】

【化 15】

スキーム 1



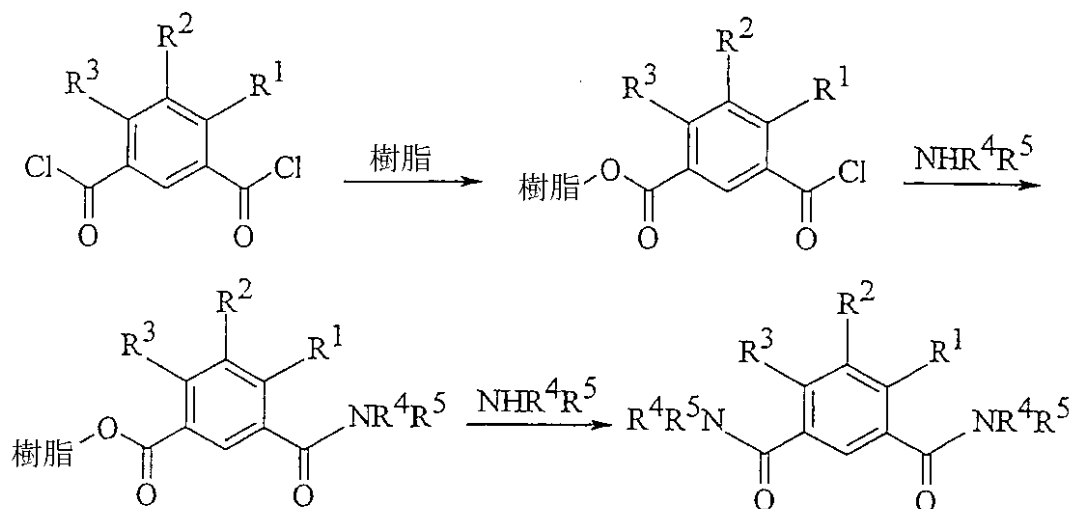
10

20

【 0 0 6 9 】

【 化 1 6 】

スキーム 2



30

40

【 0 0 7 0 】

本発明化合物の幾つかのものの合成の間に望ましくない副反応を回避するために、ヒドロキシ基、アミノ基、およびカルボキシ基のような反応性の官能基を保護することが好ましい。有機化学合成における保護基の使用は充分に確立されたもので、Green および Wuts による Protecting Group in Organic Synthesis (John Wiley & Son Press, 3rd ed.) に完全に記述されている。普通のアミノ基の保護基の例には、ホルミルおよびアセチルのようなアシル基およびベンジルのようなアリールアルキル基が含まれる。典型的なヒドロキシ基の保護基の例には、メチルおよびエチルのようなエーテル形成基、並びにアセチルおよび tert - ブトキシカルボニル (tBOC) が含まれる。カルボン酸は一般にエステルと

50

して、例えば 2, 2, 2 - トリクロロエチルおよびベンジルエステルとして保護される。これらの保護基は容易に所望される時に標準的な方法で解裂される。

【0071】

下記の詳細な実施例は、式 I の典型的な本発明の化合物の合成をさらに具体的に説明する。これらの実施例は、ただ代表的なものであって、本発明をいかなる点でも限定するものとして解釈されるべきではない。

【0072】

実施例 1

4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メトキシベンジル) - イソフタルアミド メチレンクロリド (50 ml) 中のトリエチルアミン (1.212 g, 12 mmol) と 4 - メトキシ - ベンジルアミン (1.37 g, 10 mmol) の溶液に 4 - メトキシ - 1, 3 - ベンゼンジカルボニルクロリド (1.16 g, 5.0 mmol) を小分けにして加えた。混合物を室温で 18 時間撹拌した。溶液を 10 % クエン酸 (100 ml)、1 N の水酸化ナトリウム溶液 (100 ml)、次いでブライン (100 ml) で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させてビスアミド 1.95 g (90 %) を白色の固体として得た。

MS : $M + 1 = 435$

微量分析 ($C_{25}H_{26}N_2O_5$) :

理論値 C, 69.11 ; H, 6.03 ; N, 6.45

実測値 C, 68.82 ; H, 5.99 ; N, 6.27

【0073】

実施例 2

N, N' - ジベンジル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

実施例 1 の一般方法に従ってベンジルアミンを 4 - メトキシ - 1, 3 - ベンゼンジカルボニルクロリドと反応させて標題化合物を得た。

MS : $M + 1 = 375$

微量分析 ($C_{23}H_{22}N_2O_3$) :

理論値 C, 73.78 ; H, 5.92 ; N, 7.48

実測値 C, 73.37 ; H, 6.04 ; N, 7.54

【0074】

実施例 3

イソフタル酸ジ - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) メチルエステル

実施例 1 の一般方法に従って 1, 3 - ベンゼンジカルボニルクロリドを 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメタノールを反応させて、イソフタル酸ジ - (2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) メチルエステルを得た。

MS : $M + 1 = 463$

微量分析 ($C_{22}H_{14}N_4O_4S_2 \cdot 0.2H_2O$) :

理論値 C, 59.69 ; H, 2.91 ; N, 11.87

実測値 C, 59.69 ; H, 3.11 ; N, 12.02

【0075】

実施例 4

4 - メトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル

メチレンクロリド (100 ml) 中のジイソプロピルエチルアミン (5.17 g, 40 mmol) とベンジルアルコール (4.33 g, 40 mmol) の溶液に、4 - メトキシ - 1, 3 - ベンゼンジカルボニルジクロリド (4.03 g, 17.3 mmol) を小分けにして加えた。混合物を室温で 24 時間撹拌した。溶液を水 (100 ml)、1 N の塩酸 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 ml) 次いでブライン (100 ml) で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させて油状物を得た。この油状物を分取中圧液体クロマトグラフィー (“ MPLC ”) (90 g シリカゲル、3 : 1 [ヘキサン / 酢酸エチル]) を用いて精製し濃密透明な油状物 2.99 g (46 %

10

20

30

40

50

)を得た。

MS : $M + 1 = 377.2$

微量分析 ($C_{23}H_{20}O_5$) :

理論値 C, 73.39 ; H, 5.36 ; N, 0

実測値 C, 73.29 ; H, 5.74 ; N, 0

【0076】

実施例 5

4 - メトキシ - イソフタル酸ジピリジン - 4 - イルメチルエステル

N, N - ジメチルホルムアミド (" DMF ") (25 ml) 中で 4 - メトキシ - 1, 3 -
ベンゼンジカルボン酸 (675 mg) と炭酸カリウム (4.3 g, 31 mmol) を撹拌した 10
。これにピコリルククロライド塩酸塩 (1.23 g, 7.5 mmol) を小分けにして加え
た。混合物を室温で 24 時間撹拌した。混合物を濾過して不溶物無しのものとし、この
DMF 溶液を減圧下で蒸発させて固形物を得た。これをメチレンクロリド (100 ml)
と重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (100 ml) に分配した。有機相を分離し水 (100 ml)
と次いでブライン (100 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し
、減圧下で蒸発させて褐色固体 0.619 g (48%) を得た。

MS : $M + 1 = 379.1$

微量分析 ($C_{21}H_{18}N_2O_5$) :

理論値 C, 66.66 ; H, 4.79 ; N, 7.40

実測値 C, 66.15 ; H, 4.94 ; N, 7.53

【0077】

実施例 6

5 - ニトロ - イソフタル酸ジベンジルエステル

DMF (60 ml) 中で 5 - ニトロ - 1, 3 - ベンゼンジカルボン酸 (2.1 g) と炭酸
カリウム (8.3 g, 60 mmol) を撹拌した。これにベンジルブロミド (3.60 g, 2
1 mmol) を加え、混合物を室温で 18 時間撹拌した。混合物を濾過して不溶物無し
のものとし、この DMF 溶液を減圧下で蒸発させて油状物を得た。この油状物をメチレン
クロリド (100 ml) と 10% クエン酸溶液 (100 ml) に分配した。有機相を分離
し順次飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 ml) と次いでブライン (100 ml) で洗浄
した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させて固体のジエステル 1. 30
5 g (39%) を得た。

MS : $M - \text{ベンジル} = 300.1$

微量分析 ($C_{22}H_{17}N_2O_6$) :

理論値 C, 67.52 ; H, 4.38 ; N, 3.58

実測値 C, 67.55 ; H, 4.56 ; N, 3.38

【0078】

実施例 7

5 - アミノ - イソフタル酸ジベンジルエステル

酢酸 (15 ml) 中で 5 - ニトロイソフタル酸ジベンジルエステル (1.3 g, 3.3 mmol) を撹拌した。これに亜鉛粉末 (1.75 g, 26.6 mmol) を加えた。混
合物を室温で 18 時間撹拌した。混合物を濾過して不溶物無しのものとし、この酢酸溶
液を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル (120 ml) 中に溶解し、順次飽和重炭
酸ナトリウム溶液 (50 ml)、水 (50 ml) と次いでブライン (50 ml) で洗浄し
た。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させて固体物を得た。この固体
物を撹拌してエーテル (75 ml) に加え、そして還流させた。溶液を再結晶するにまか
せて白色固体 260 mg (22%) を得た。

MS : $M + 1 = 362.2$

微量分析 ($C_{22}H_{19}NO_4$) :

理論値 C, 73.11 ; H, 5.30 ; N, 3.88

実測値 C, 72.80 ; H, 5.40 ; N, 3.74

【 0 0 7 9 】

実施例 8

イソフタル酸ビス - (4 - フルオロ - ベンジル) エステル
トルエン (1 0 0 m l) 中のイソフタロイルジクロリド (1 . 0 1 5 g) に 4 - フルオロ
ベンジルアルコール (1 . 2 6) を加えた。トリエチルアミン (1 . 0 1 g) を加え、反
応混合物を室温で 5 日間攪拌した。反応混合物を濾過してトリエチルアミン塩酸塩を除去
した。濾液を減圧下で蒸発させて無色の油状物を得、これをメタノールから結晶化させた
。メタノールからの再結晶で生成物 (1 . 0 g) m p . 7 8 - 7 9 を得た。

【 0 0 8 0 】

実施例 9 - 1 4

次の化合物は実施例 8 の一般的方法によって製造された。

実施例 9

イソフタル酸ジベンジルエステル、m p . 8 0 - 8 2 。

実施例 1 0

N , N ' - ビス - (4 - クロロ - ベンジル) - イソフタルアミド、m p . 1 3 6 - 1 3 8
。

実施例 1 1

イソフタル酸 - ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) エステル、m p . 8 1 - 8 2 。

実施例 1 2

イソフタル酸 - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) エステル、m p . 9 0 - 9 2 。

実施例 1 3

イソフタル酸 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) エステル、m p . 6 8 - 7 0 。

実施例 1 4

イソフタル酸 - ビス - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) エステル、m p
. 1 0 9 - 1 1 0 。

【 0 0 8 1 】

実施例 1 5

トルエン (1 0 0 m l) 中のイソフタロイルジクロリド (1 . 0 1 5 g) に 4 - フルオロ
ベンジルアミン (1 . 2 5 g) を添加した。反応混合物を 4 日間室温で攪拌した。生成
物を濾過して分離し、トルエンで洗浄した。メタノールからの再結晶で生成物 (0 . 5 2
g) を得た。m p . 1 9 0 - 1 9 1 。

【 0 0 8 2 】

実施例 1 6 - 1 8

次の化合物は実施例 1 5 の一般的方法によって製造された。

実施例 1 6

N , N ' - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド、m p . 1 7 5 - 1 7
6 。

実施例 1 7

N , N ' - ビス - (3 - フルオロ - ベンジル) - イソフタルアミド、m p . 1 3 8 - 1 4
0 。

実施例 1 8

N , N ' - ビス - (3 - クロロ - ベンジル) - イソフタルアミド、m p . 1 2 8 - 1 3 0
。

【 0 0 8 3 】

実施例 1 9

ピペロニルアミン (1 2 . 8 g , 8 5 m m o l) およびトリエチルアミン (9 . 0 9 g ,
8 0 m m o l) をメチレンクロリド (2 0 0 m l) 中に溶解した。これに 1 , 3 - ベンゼ
ンチカルボニルジクロリド (8 . 1 2 g , 4 0 m m o l) を小分けにして加えた。反応混
合物を室温で 2 4 時間攪拌し次いで 1 N 塩酸 (3 0 0 m l) で希釈した。混合物を濾過し
て固形物を集めた。この固形物を 1 N 水酸化ナトリウム (5 0 m l) で、次いで水 (6 ×

10

20

30

40

50

100 ml) で洗浄した。この固形物を減圧下で 65 で 3 時間乾燥して白色の固形物 15.08 g (87%) を得た。

MS: $M + 1 = 433.3$

微量分析 ($C_{24}H_{20}N_2O_6$):

理論値 C, 66.66; H, 4.66; N, 6.48

実測値 C, 66.56; H, 4.75; N, 6.46

【0084】

実施例 20

4 - アセチル - イソフタル酸ジベンジルエステル

4 - ブロモ - 1, 3 - ベンゼンカルボキシレートジベンジルエステル (1.78 g, 4.2 mmol)、トリ - n - ブチル (1 - エトキシビニル) すず (1.70 g, 4.7 mmol)、およびビス - トリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド (175 mg, 0.25 mmol) をジオキサン中に加えた。この混合物を 100 に加温し、24 時間撹拌した。暗色の溶液を減圧下で蒸発させ、油状物を得た。この油状物を MPLC (90 g のシリカゲル、3:1 [ヘキサン:酢酸エチル]) で精製した。こうしてエトキシビニル中間体を得た。この中間体を次いで酢酸 (25 ml) と水 (5%) の溶液に入れ、1 時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発させ油状物を得、これを MPLC (90 g のシリカゲル、8:2 [ヘキサン:酢酸エチル]) で精製した。こうして白色の固体 699 mg (43%) を得た。

MS: $M + 1 = 389.2$

微量分析 ($C_{24}H_{20}O_5$):

理論値 C, 74.21; H, 5.19; N, 0

実測値 C, 73.88; H, 5.81; N, 0

【0085】

実施例 21

4 - メトキシカルボニルメトキシ - イソフタル酸ジベンジルエステル

4 - ヒドロキシ - 1, 3 - ベンゼンカルボキシレートジベンジルエステル (500 mg, 1.4 mmol)、および炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol) を DMF (15 ml) 中で撹拌した。これにメチルブロモアセテート (230 mg, 1.5 mmol) を加え、溶液を 50 に加温し 120 時間撹拌した。混合物を濾過して不溶物を除き、DMF 溶液を減圧下に蒸発させ赤色の油状物を得た。この油状物を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、引き続き 10% のクエン酸 (50 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧で蒸発させて油状物を得た。この油状物を MPLC (90 g のシリカゲル、2:1 [ヘキサン:酢酸エチル]) で精製して澄明な油状物 330 mg (54%) を得た。

MS: $M + 1 = 435.2$

微量分析 ($C_{25}H_{22}O_7$):

理論値 C, 69.12; H, 5.10; N, 0

実測値 C, 68.90; H, 4.99; N, 0

【0086】

実施例 22 - 44

実施例 22 から 44 のコンビナトリアルアレイで用いた一般的操作手段

樹脂の装填:

マーシャル樹脂 (15.2 g, 21.25 mmol) を 500 ml の樹脂チューブ内でジクロロメタン ("DCM") (300 ml) で膨潤させた (注意: わずかに発熱性で、DCM は沸騰に近くなる)。混合物が一度冷却したとき、チューブに蓋をして 5 分間ゆっくり振とうし、たびたび脱気した。DCM を流出させて廃棄した。この洗浄を追加的に 2 度繰り返した。樹脂を DCM (300 ml) 中に再懸濁させ、トリエチルアミン ("TEA") (3.2 g, 32 mmol, 1.5 eq) をゆっくり添加した。得られた混合物はイソフタル酸ジクロリド (17.2 g, 85 mmol, 4 eq) を一度に加えたときに振

10

20

30

40

50

り混ぜた。樹脂チューブは蓋をし、リストシェイカー中でしっかりと固定し、36時間回転された。

36時間後、樹脂のわずかな暗色化が認められた。反応溶剤が廃棄され樹脂は3回DCM(200ml)で、そして2回ジエチルエーテル(200ml)で洗浄された。樹脂は真空中で24時間乾燥された。装填量(loadings)は重量増加によるか、また全塩化物の定量によるかの両方で決定された[窒素含量は<0.05%Nで、それゆえトリエチルアミン塩酸塩("TEA・HCl")は存在しない]。典型的な装填量は1.1mmol/gである。

【0087】

樹脂分配：

プロトコルで用いた各々の樹脂についてのミニブロック樹脂装填機の校正。各ウエル当たり加えた樹脂のミリグラムを記録し、ウエル当たりのミリモル数を計算する。この校正と各樹脂の装填量を用いて、反応チューブ当たり樹脂の0.15mmolを分配する。

【0088】

アミン溶液の準備：

DCM中でR¹アミンを希釈して0.5Mにセットする。DCM(反応当たり1.5ml)中TEAの0.2M溶液を用意する。DCM中でR²アミンを希釈して0.5Mにセットする。

【0089】

R¹アミンの添加：

ステップ2からのDCM中のTEA溶液(1.5ml)を各々の反応チューブに加え、次いで、ガイドとしてMiniblock Mapを用いて適切なR¹アミン(315μl, 1.05eq)を配分する。24時間振とうする。24時間の後に反応ブロックをコレクションブロックなしで濾過ステーションに置き、反応液を流出させて廃棄する。バルブを閉じ、DCM 2mlを加え、2分間振とうし、再び流出させて廃棄する。もしもステップ4を直ちに行わないならば、反応ブロックは真空中で貯蔵する。

【0090】

R²アミンの添加/樹脂開裂：

ステップ2からのジオキサン中のTEA溶液(1.5ml)を各々の反応管に加え、次いで、ガイドとしてMiniblock Mapを用いて適切なR²アミン(300μl, 1.05eq)を配分する。72時間振とうする。72時間の後に反応ブロックを標識を付けたコレクションブロック付きの濾過ステーションに置き、反応液を流出させる。バルブを閉じ、DCM 2mlを加え、2分間振とうし、コレクション管中に流出させる。

【0091】

分析：

ループ質量分析("MS")で25%をチェックしたが、最初MS試料からDCMを蒸発させた。もし<90%パスのときは、援助を求める。

濃縮：

粗製の試料をGenevecで濃縮し、供用する。

【0092】

実施例22

N, N'-ビス-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル-4-メトキシ-イソフタルアミド

MS：理論値 462.1；実測値 463；高速液体クロマトグラフィー("HPLC")純度, 100%

【0093】

実施例23

N-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル-4-メトキシ-N'-(4-メトキシ-ベンジル)-イソフタルアミド

MS：理論値 448.5；実測値 449；HPLC純度, 100%

10

20

30

40

50

【 0 0 9 4 】

実施例 2 4

4 - メトキシ - N , N ' - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 4 8 . 5 ; 実測値 4 4 9 ; H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 0 9 5 】

実施例 2 5

N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N ' - (4 - クロロ - ベンジル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 5 2 . 9 ; 実測値 4 5 2 ; H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 0 9 6 】

実施例 2 6

4 - ベンジル - 4 - メトキシ - N ' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 0 4 . 4 7 ; 実測値 4 0 5 ; H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 0 9 7 】

実施例 2 7

N ' - ベンジル - 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 0 4 . 1 8 ; 実測値 4 0 5 ; H P L C 純度 , 7 5 %

【 0 0 9 8 】

実施例 2 8

N , N ' - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 3 2 . 3 ; 実測値 4 3 3 ; 高速液体クロマトグラフィー H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 0 9 9 】

実施例 2 9

4 - メトキシ - N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 0 5 . 1 ; 実測値 4 0 6 ; H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 1 0 0 】

実施例 3 0

N , N ' - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 0 4 . 2 ; 実測値 4 0 5 ; H P L C 純度 , 9 0 %

【 0 1 0 1 】

実施例 3 1

N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N ' - ベンジル - イソフタルアミド

MS : 理論値 3 8 8 . 3 ; 実測値 3 8 9 ; H P L C 純度 , 9 0 %

【 0 1 0 2 】

実施例 3 2

N - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N ' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 4 1 8 . 1 ; 実測値 4 1 9 ; H P L C 純度 , 8 2 %

【 0 1 0 3 】

実施例 3 3

N , N ' - ジベンジル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

MS : 理論値 3 7 4 . 2 ; 実測値 3 7 5 ; H P L C 純度 , 1 0 0 %

【 0 1 0 4 】

実施例 3 4

N - ベンジル - N ' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 3 7 4 . 1 ; 実測値 3 7 5 ; H P L C 純度 , 7 7 %

【 0 1 0 5 】

実施例 3 5

10

20

30

40

50

N' - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 448.3 ; 実測値 449 ; HPLC 純度 , 91 %

【 0106 】

実施例 36

N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 448.1 ; 実測値 449.21 ; HPLC 純度 , 88 %

【 0107 】

実施例 37

N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N' - フラン - 2 - イルメチル - イソフタルアミド

MS : 理論値 378.1 ; 実測値 379 ; HPLC 純度 , 87 %

【 0108 】

実施例 38

N' - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N - (2 - エトキシ - エチル) - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

MS : 理論値 400.2 ; 実測値 401 ; HPLC 純度 , 100 %

【 0109 】

実施例 39

N, N' - ビス - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 372.3 ; 実測値 373 ; HPLC 純度 , 100 %

【 0110 】

実施例 40

N, N' - ビス - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 376.1 ; 実測値 377 ; HPLC 純度 , 70 %

【 0111 】

実施例 41

N - ベンジル - 4 - メトキシ - N' - (2 - フェノキシ - エチル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 404.22 ; 実測値 405 ; HPLC 純度 , 89.9 %

【 0112 】

実施例 42

4 - メトキシ - N, N' - ビス - (4 - メチル - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 402.2 ; 実測値 403 ; HPLC 純度 , 100 %

【 0113 】

実施例 43

4 - メトキシ - N, N' - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 434.19 ; 実測値 435 ; HPLC 純度 , 100 %

【 0114 】

実施例 44

N - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

MS : 理論値 448.22 ; 実測値 449 ; HPLC 純度 , 100 %

【 0115 】

実施例 45

4 - アミノ - N1, N3 - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 19 と同様に合成された。

微量分析 (C₂₄ H₂₁ N₃ O₆) :

理論値 C = 64.42 , H = 4.73 , N = 9.38 ; 実測値 C = 64.49 , H =

10

20

30

40

50

4 . 8 3 , N = 9 . 5 0

【 0 1 1 6 】

実施例 4 6

4 - アセチルアミノ - N 1 , N 3 - ビス - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{26}H_{23}N_3O_7$) :

理論値 $C = 63.80$, $H = 4.74$, $N = 8.58$; 実測値 $C = 63.84$, $H = 4.81$, $N = 8.42$

【 0 1 1 7 】

実施例 4 7

N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{22}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.25H_2O$) :

理論値 $C = 69.54$, $H = 5.70$, $N = 11.06$; 実測値 $C = 69.46$, $H = 5.64$, $N = 10.86$

【 0 1 1 8 】

実施例 4 8

N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{22}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.35H_2O$) :

理論値 $C = 69.22$, $H = 5.73$, $N = 11.01$; 実測値 $C = 69.21$, $H = 5.58$, $N = 10.88$

【 0 1 1 9 】

実施例 4 9

N 1 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - N 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{22}H_{19}N_3O_4 \cdot 0.15H_2O$) :

理論値 $C = 67.38$, $H = 4.96$, $N = 10.72$; 実測値 $C = 67.86$, $H = 4.76$, $N = 10.55$

【 0 1 2 0 】

実施例 5 0

N - (4 - クロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{23}H_{21}ClN_2O_3 \cdot 0.25H_2O$) :

理論値 $C = 66.82$, $H = 5.24$, $N = 6.78$; 実測値 $C = 66.77$, $H = 5.14$, $N = 6.53$

【 0 1 2 1 】

実施例 5 1

N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.15H_2O$) :

理論値 $C = 61.93$, $H = 4.58$, $N = 6.28$; 実測値 $C = 61.73$, $H = 4.53$, $N = 6.14$

【 0 1 2 2 】

実施例 5 2

N - (4 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

10

20

30

40

50

標題の化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

微量分析 ($C_{24}H_{20}N_2O_4 \cdot 0.15H_2O$):

理論値 $C = 70.79$, $H = 6.02$, $N = 6.88$; 実測値 $C = 70.73$, $H = 6.05$, $N = 6.64$

【0123】

実施例 53

N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N' - (4 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

微量分析 ($C_{24}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$):

理論値 $C = 73.51$, $H = 6.27$, $N = 7.15$; 実測値 $C = 73.43$, $H = 6.40$, $N = 6.96$

【0124】

実施例 54

N, N' - ビス - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

微量分析 ($C_{24}H_{22}F_2N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$):

理論値 $C = 64.91$, $H = 5.09$, $N = 6.31$; 実測値 $C = 64.78$, $H = 5.09$, $N = 5.98$

【0125】

実施例 55

({ 3 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - ベンゾイル } - ベンジル - アミノ) - 酢酸

メチレンクロリド中の N - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド酸 (3.0 g, 10 mmol) の溶液に 1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール - 水合物 (“ H O B t ”) (1.35 g, 10 mmol) とエチル N - ベンジルグリシン (1.94 g, 10 mmol) を加えた。これに、1 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (“ E D A C ”) (1.92 g, 10 mmol) を加え、混合物を室温で 24 時間撹拌した。溶液を水 (150 ml) で処理し、有機相を分離し、10% クエン酸溶液 (100 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で揮発を蒸発させて、({ 3 - [1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル] - カルバモイル } - ベンゾイル) - ベンジル - アミノ) - 酢酸 エチルエステル 3.69 g を固体物質として得た。このエステル (3.6 g, 7.6 mmol) を水 (15 ml)、ジオキサン (60 ml) およびエタノール (20 ml) の混合物に溶解した溶液に水酸化ナトリウム (0.72 g, 18 mmol) を加えた。この混合物を 50 で 24 時間撹拌した。この溶液を室温に冷却し、減圧下に溶媒なしまでに蒸発させた。残留物を水 (100 ml) で希釈し、エーテル (2 x 50 ml) で洗浄した。エーテルを捨て水性相を 6 N H C l で酸性にした。これを酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。有機相をブライン (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させて標題化合物 3.41 g を得た。

微量分析 ($C_{25}H_{22}N_2O_6 \cdot 0.3H_2O$):

理論値 $C = 66.45$, $H = 5.05$, $N = 6.20$; 実測値 $C = 66.25$, $H = 5.15$, $N = 5.99$

【0126】

実施例 56

N - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミック (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エステル

D M F (20 ml) 中の N - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミド酸 (3.0 g, 10 mmol) の溶液に 4 - ブロモメチル安息香酸 t - ブチルエ

10

20

30

40

50

ステル (0 . 7 7 g , 2 . 8 4 m m o l) と炭酸セシウム (1 . 1 4 g , 3 . 5 m m o l) を加えた。この混合物を 4 0 に加温し 1 8 時間撹拌した。この溶液を室温に冷却し不溶物を濾過して除去した。ついで D M F を減圧下で蒸発させて油状物を得た。この油状物を酢酸エチル (1 0 0 m l) と水 (1 0 0 m l) の間で分配した。有機相を分離し、続けて水 (1 0 0 m l) およびブライン (5 0 m l) で洗浄した。この有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で揮発を蒸発させて油状物を得た。この油状物を M P L C (9 0 g シリカゲルカラム、9 : 1 (メチレンクロリド / 酢酸エチル) で精製して、N - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - イソフタルアミックス (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸 t - ブチルエステル) エステル 9 1 0 m g を白色固体として得た。このエステル (7 9 0 m g , 1 . 6 1 m m o l) を T F A (8 m l) 中にアニソール (1 7 5 m g , 1 . 6 1 m m o l) と共に溶解し 3 時間室温で撹拌した。T F A を減圧下に蒸発させて粘い油状物を得た。この油状物を石油エーテル (3 × 2 0 m l) と共に繰り返し磨砕し 6 5 で 3 時間乾燥させて白色固体 0 . 6 7 1 g を得た。このようにして、標題の化合物が得られた。

微量分析 ($C_{24}H_{19}NO_7 \cdot 0.13H_2O$) :

理論値 C = 6 6 . 1 4 , H = 4 . 4 6 , N = 3 . 2 1 , 実測値 C = 6 5 . 7 2 , H = 4 . 2 7 , N = 2 . 9

【 0 1 2 7 】

実施例 5 7

N - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - N ' - ピリジン - 4 - イルメチル - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{21}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot 0.4H_2O$) :

理論値 C = 5 9 . 8 4 , H = 4 . 2 6 , N = 9 . 9 7 ; 実測値 C = 5 9 . 8 6 , H = 4 . 1 7 , N = 9 . 8 7

【 0 1 2 8 】

実施例 5 8

N - (3 - メトキシ - ベンジル) - N ' - (4 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{23}H_{21}N_3O_3$) :

理論値 C = 6 5 . 8 6 , H = 5 . 0 5 , N = 1 0 . 0 2 ; 実測値 C = 6 5 . 9 6 , H = 5 . 0 3 , N = 9 . 9 1

【 0 1 2 9 】

実施例 5 9

4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル } 安息香酸メチルエステル

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{25}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.25H_2O$) :

理論値 C = 6 8 . 7 1 , H = 5 . 6 5 , N = 6 . 4 1 ; 実測値 C = 6 8 . 6 1 , H = 5 . 7 8 , N = 6 . 1 4

【 0 1 3 0 】

実施例 6 0

N - 3 - メトキシベンジル - イソフタルアミックス (4 - ヒドロキシメチル - 安息香酸) エステル

標題の化合物は実施例 1 9 と同様に合成された。

微量分析 ($C_{24}H_{21}NO_6$) :

理論値 C = 6 8 . 7 3 , H = 5 . 0 5 , N = 3 . 3 4 ; 実測値 C = 6 8 . 9 3 , H = 4 . 8 5 , N = 3 . 3 0

【 0 1 3 1 】

実施例 6 1

10

20

30

40

50

4 - { [3 - (3 - メトキシ - ベンジルカルバモイル) - ベンゾイルアミノ] - メチル }
安息香酸

標題の化合物は実施例 55 の合成例の第二反応と同様にして実施例 59 のメチルエステルを加水分解することにより合成された。

微量分析 ($C_{24}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.40H_2O$) :

理論値 $C = 67.72$, $H = 5.40$, $N = 6.58$; 実測値 $C = 67.68$, $H = 5.34$, $N = 6.41$

【 0 1 3 2 】

実施例 62

N - (3 - アミノ - シベンジル) - N' - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド 10

標題の化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

微量分析 ($C_{23}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.30H_2O$) :

理論値 $C = 69.96$, $H = 6.02$, $N = 10.64$; 実測値 $C = 69.96$, $H = 6.04$, $N = 10.39$

【 0 1 3 3 】

実施例 63

N - (3 - メトキシ - シベンジル) - N' - (3 - ニトロ - ベンジル) - イソフタルアミド

標題の化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

20

微量分析 ($C_{23}H_{21}N_3O_5 \cdot 0.12H_2O$) :

理論値 $C = 65.52$, $H = 5.08$, $N = 9.97$; 実測値 $C = 65.82$, $H = 5.07$, $N = 9.98$

【 0 1 3 4 】

実施例 64

4 - エトキシ - N' 1 , N' ' 3 - ビス - (3 - メトキシ - ベンジル) - イソフタルアミド
4 - ヒドロキシ - イソフタル酸 (25.46 g) とメタノール 200 ml とをフラスコに入れた。濃硫酸 (20 ml) をゆっくりと加えた。この混合物を 48 時間還流させ、冷却したところ、大量の白色の沈殿物が生成したが、これを濾過で集めた。得られた白色の固体を水で洗浄し、次いで 50 で真空下に乾燥して、4 - ヒドロキシ - イソフタル酸ジメチルエステル 26.65 g を得た。ヨードエタン (3.8 ml , 47.5 mmol) をこのエステル (5.0 g , 23.8 mmol) 、粉末炭酸セシウム (3.3 g , 23.9 mmol) 及び無水の N , N' - ジメチルフォルムアミド (40 ml) と一緒にした。この混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を濃縮して白色の固体を得、これを酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) の間に分配した。有機相をさらにブライン (20 ml) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して清澄な油状物を得たが、これは少量のヘキサンの添加で結晶化された。白色の結晶を濾過で集め真空下で乾燥して 4 - エトキシ - イソフタル酸ジメチルエステル (5.17 g) を得た。このエステル (5.10 g , 21.4 mmol) を 50 % w / w の水酸化ナトリウム (8.73 g) 水 (50 ml) の混合物に加えた。十分量のジオキサンの約 10 ml を加えて固体を可溶化させた。この混合物をすべての出発材料が消費されるまでの約 1 時間還流させた。溶液を冷却し、次いで濃塩酸で溶液の pH が 1 になるまで酸性化した。得られた白色の沈殿物を濾過で集め、水ですすぎ洗いし、一晩真空下に乾燥して、4 - エトキシ - イソフタル酸 4.49 g を得た。この酸 (2.0 g , 9.5 mmol) を混ぜ物のないチオニルクロリド 10 ml 中で 3 時間還流加熱した。過剰のチオニルクロリドを減圧下に蒸発させ、白色の固体を得たが、これを無水のテトラヒドロフラン (“ THF ”) に溶解し、減圧下で蒸発させた。得られた材料の半分を 3 - メトキシ - ベンジルアミン (1.22 ml , 9.5 mmol) 、トリメチルアミン (2.0 ml , 14.3 mmol) 及び無水 THF (20 ml) と一緒にした。この混合物をすべての出発材料が消費されるまで攪拌した。THF を減圧下で蒸発させ、そして白色の残留物を酢酸エチル (100 ml) に溶解した。有機相を水 (20 ml)

50

1)、0.1 N 塩酸 (20 ml)、水 (20 ml) 及びブライン (20 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して白色の結晶を得た。この固体を熱酢酸エチルから再結晶させ、濾過で集めた。固体を 40 で真空下で乾燥し、1.56 g の標題化合物を得た。

MS: $M + 1 = 449.2$

微量分析 ($C_{26}H_{28}N_2O_5$):

理論値: $C = 69.63$, $H = 6.29$, $N = 6.25$

実測値: $C = 69.60$, $H = 6.30$, $N = 6.16$

【0135】

実施例 65

N1, N3 - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

標題化合物は実施例 64 と同様にして製造された。

MS: $M + 1 = 491.1$

微量分析 ($C_{26}H_{24}N_2O_7$):

理論値: $C = 65.54$, $H = 5.08$, $N = 5.88$

実測値: $C = 65.32$, $H = 5.16$, $N = 5.79$

【0136】

実施例 66

N1, N3 - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - プロポキシ - イソフタルアミド

標題化合物は実施例 64 と同様にして製造された。

MS: $M + 1 = 491.1$

微量分析 ($C_{27}H_{26}N_2O_7$):

理論値: $C = 66.11$, $H = 5.34$, $N = 5.71$

実測値: $C = 65.90$, $H = 5.30$, $N = 5.65$

【0137】

実施例 67

N1, N3 - ビス - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル - 4 - イソプロポキシ - イソフタルアミド

標題化合物は実施例 64 と同様にして製造された。

MS: $M + 1 = 491.2$

微量分析 ($C_{27}H_{26}N_2O_7 \cdot 0.46 H_2O$):

理論値: $C = 65.02$, $H = 5.44$, $N = 5.62$

実測値: $C = 65.02$, $H = 5.46$, $N = 5.80$

【0138】

実施例 68

N1, N3 - ビス - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチル - 4 - メトキシ - イソフタルアミド

標題化合物は実施例 19 と同様にして合成された。

MS: $M + 1 = 491.1$

微量分析 ($C_{23}H_{18}N_6O_3S_2 \cdot 0.16 H_2O$):

理論値: $C = 55.98$, $H = 3.74$, $N = 17.03$

実測値: $C = 55.98$, $H = 3.70$, $N = 16.71$

【0139】

実施例 69

4 - メトキシ - イソフタル酸ジ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルメチルエステル

標題化合物は実施例 3 と同様にして合成された。

MS: $M + 1 = 493.0$

10

20

30

40

50

微量分析 ($C_{23}H_{16}N_4O_5S_2 \cdot 1.18H_2O$) :

理論値 : $C = 53.77$, $H = 3.60$, $N = 10.90$

実測値 : $C = 53.42$, $H = 3.20$, $N = 10.91$

【0140】

本発明の式 I の化合物を、種々の MMP 酵素の活性を阻害するそれらの能力についての標準検定で評価した。本発明の化合物の生物学的活性を評価するために使用する標準検定は周知であり、そして MMP 阻害剤の研究および臨床状態治療を治療するためのそれらの用途において当業者によって常套的に使用される。

【0141】

検定は試験化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素によって触媒されるチオペプトリド基質の加水分解を減少させる量を測定する。このような検定は、Yeらによって *Biochemistry*, 1992; 31(45): 11231-11235 に詳細に記載されており、この記載を参照によって本明細書に加入する。 10

【0142】

チオペプトリド基質は、事実上マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の不在において分解または加水分解を示さない。検定のために通常使用される典型的なチオペプトリド基質は、Ac-Pro-Leu-Gly-チオエステル-Leu-Leu-Gly-OEtである。100 μ l の検定混合物は、50 mM の N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 ("HEPES", pH 7.0)、10 mM の $CaCl_2$ 、100 μ M のチオペプトリド基質、および 1 mM の 5, 5'-ジチオ-ビス-(2-ニトロ-安息香酸) (DTNB) を含有する。チオペプトリド基質濃度は、 K_m および K_{cat} 値を得るために 10 から 800 μ M まで変動させられる。405 nm での吸光度の変化を、室温 (22) で Thermo Max マイクロプレートリーダー (Molecular Devices, Menlo Park, CA) 上で監視する。チオペプトリド基質の加水分解の量の計算は、DTNB-誘導体生成物である 3-カルボキシ-4-ニトロチオフェノキシドに対する $E_{412} = 13600 M^{-1} cm^{-1}$ に基づいてなされる。検定は、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤化合物を使用して、および使用しないで実施し、そして加水分解の量を試験化合物の阻害活性の決定のために比較する。 20

【0143】

幾つかの代表的な化合物をそれらの種々のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害する能力について評価した。下記の表 1 は種々のクラスの化合物についての阻害活性を示す。表において、MMP-1FL は全長間質コラゲナーゼを指し、MMP-3CD はストロメライシン-1 の触媒ドメインを指し、MMP-13CD はコラゲナーゼ 3 の触媒ドメインを指す。試験化合物は、それらの各々の IC_{50} 値のそれぞれの酵素の加水分解活性の 50% 阻害を引き起こすために必要とされる化合物のナノモル ("nM") 濃度を決定するために種々の濃度で評価された。 30

【0144】

MMP-3CD とともに使用する検定緩衝剤は、上記の pH 7.0 の HEPES 緩衝剤ではなくて、50 mM の pH 6.0 の 2-モルホリノエタンスルホネート ("MES") であることが認識されるべきである。 40

【0145】

【表 1】

表 1

| 実施例 番 号 | MMP-1FL | MMP-3CD | MMP-13CD |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) |
| 1 | >100,000 | 82,000 | 250 |
| 2 | nt | nt | 1100 |
| 3 | >100,000 | >30,000 | 1167 |
| 4 | >100,000 | >100,000 | 900 |
| 5 | >100,000 | >100,000 | 255 |
| 6 | nt | nt | 1500 |
| 7 | >100,000 | 73,000 | 1100 |
| 8 | >100,000 | >100,000 | 2333 |
| 9 | >100,000 | >30,000 | 2300 |
| 10 | 79,000 | 9400 | 5500 |
| 11 | >100,0040 | >30,000 | 7833 |
| 12 | >100,000 | 51,000 | 1075 |
| 13 | >100,000 | >100,000 | 1150 |
| 14 | nt | nt | 660 |
| 15 | >100,000 | >100,000 | 2350 |
| 16 | >100,000 | >30,000 | 1000 |
| 17 | >100,000 | >100,000 | 5650 |
| 18 | >100,000 | 20,000 | 2300 |
| 19 | >100,000 | 69,000 | 330 |
| 20 | >100,000 | >100,000 | 8200 |
| 21 | >100,000 | >100,000 | 9250 |
| 22 | >100,000 | 50,000 | 185 |
| 23 | nt | nt | 200 |

nt = 試験をしていない

【 0 1 4 6 】

【 表 2 】

10

20

30

40

(表1続き)

| 実施例 番 号 | MMP-1FL | MMP-3CD | MMP-13CD | |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | |
| 24 | >100,000 | >100,000 | 280 | 10 |
| 25 | nt | nt | 400 | |
| 26 | nt | nt | 430 | |
| 27 | nt | nt | 810 | |
| 28 | >100,000 | 81,000 | 683 | |
| 29 | nt | nt | 1500 | |
| 30 | >100,000 | >100,000 | 1350 | |
| 31 | >100,000 | >100,000 | 1900 | |
| 32 | >100,000 | >100,000 | 1650 | |
| 33 | >100,000 | >100,000 | 1800 | |
| 34 | >100,000 | >100,000 | 2425 | 20 |
| 35 | nt | nt | 3100 | |
| 36 | nt | nt | 4400 | |
| 37 | >100,000 | >100,000 | 3400 | |
| 38 | nt | nt | 5700 | |
| 39 | >100,000 | >100,000 | 2740 | |
| 40 | >100,000 | nt | 7800 | |
| 41 | nt | nt | 8700 | |
| 42 | >100,000 | >100,000 | 7250 | 30 |
| 43 | >100,000 | >100,000 | 180 | |
| 44 | nt | nt | 190 | |
| 45 | nt | nt | 4100 | |
| 46 | nt | nt | 5200 | |
| 47 | >100,000 | >100,000 | 7930 | |
| 48 | >100,000 | >100,000 | 1400 | |
| 49 | >100,000 | >100,000 | 1500 | 40 |
| 50 | >100,000 | >100,000 | 503 | |
| 51 | >100,000 | 68,000 | 555 | |

nt = 試験をしていない

【 0 1 4 7 】

【 表 3 】

(表1続き)

| 実施例 番 号 | MMP-1FL | MMP-3CD | MMP-13CD | |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | |
| 52 | >100,000 | 40,000 | 415 | 10 |
| 53 | >100,000 | 76,000 | 385 | |
| 54 | >100,000 | >100,000 | 930 | |
| 55 | >100,000 | >100,000 | 915 | |
| 56 | >100,000 | 30,000 | 33 | |
| 57 | nt | nt | 2500 | |
| 58 | >100,000 | >100,000 | 1135 | |
| 59 | >100,000 | 64,000 | 255 | |
| 60 | >100,000 | >100,000 | 44 | |
| 61 | >100,000 | >100,000 | 77 | |
| 62 | >100,000 | >100,000 | 935 | 20 |
| 63 | nt | nt | 2100 | |
| 64 | >100,000 | >100,000 | 1833 | |
| 65 | 51,000 | 20,000 | 493 | |
| 66 | >100,000 | 27,000 | 1450 | 30 |
| 67 | 71,000 | 30,000 | 3750 | |
| 68 | 30,000 | 21,000 | 155 | |
| 69 | 30,000 | 30,000 | 370 | |

nt = 試験をしていない

【 0 1 4 8 】

上述のデータは本発明の式 I の化合物が、MMP 酵素の有効な阻害剤であることを確証し、そしてこれら化合物が MMP - 13 の選択的阻害のために特に有用であることを確証するものである。それらの有効で選択的な阻害活性のために、本発明の化合物は、MMP 酵素によって媒介される疾患、そして特に MMP - 13 によって媒介される疾患を治療するために特に有用であろう。

MMP 酵素によって媒介される疾患を治療するための、本発明の式 I の化合物またはその薬学的に受容できる塩の哺乳類への投与は、必ずそうしなければならないということではないけれども、好ましくはこの化合物またはその塩を医薬剤形で投与することによって達成される。

【 0 1 4 9 】

本発明の化合物は、多種の経口および非経口用剤形で製造し、投与することができる。かくして、本発明の化合物は、注射によって、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内に、投与することができる。また、本発明の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内に、投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経皮的に投与することができる。下記の剤形が活性成分として式 I の化合物または相当する式 I の化合物の薬学的に受容できる塩のいずれかを含むことができることは、当業者には明らかであろう。活性化合物は、一般に、その製剤の約 5 重量%ないし約 95 重量%の濃度で存在す

る。

【0150】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するためには、薬学的に受容できるキャリアーは、固体または液体のいずれかであることができる。固体形製剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒剤がある。固体キャリアーは、1種以上の物質であることができ、この物質はまた、希釈剤、フレーバー、可溶化剤、潤滑剤、沈殿防止剤、結合剤、保存料、錠剤崩解剤、またはカプセル化材として作用することもできる。

【0151】

散剤においては、キャリアーは、微粉碎された活性成分との混合物の形である微粉固体である。 10

錠剤においては、本活性成分は、必要な結合性を有するキャリアーと適当な比率で混合され、所望の形状および大きさに圧縮される。

散剤および錠剤は、好ましくは、5%または10%ないし約70%の活性化合物を含有する。適当なキャリアーは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂などである。用語“製剤”は、その中に他のキャリアーをとまなうかまたは他のキャリアーをとまなわない活性成分がキャリアーによって取り囲まれている（このキャリアーは、このようにして活性成分と関連している）カプセル剤を提供するキャリアーとしてのカプセル化材と本活性化合物との配合物を包含することを意図している。同様に、カシェ剤およびロゼンジが包含される。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤およびロゼンジは、経口投与に適する固体剤形として使用することができる。 20

【0152】

坐剤を製造するためには、脂肪酸グリセリド類の混合物またはカカオ脂のような低融点ロウを最初に融解させ、そして本活性成分を、攪拌によるようにしてその中に均一に分散させる。融解した均一混合物を次に好都合な大きさにした型内に注ぎ、放冷し、それによって凝固させる。

液体形製剤としては、溶液、懸濁液およびエマルジョン、例えば水溶液または水プロピレングリコール溶液、がある。非経口注射用には、液体製剤をポリエチレングリコール水溶液中の溶液に製剤化することができる。 30

経口使用に適する水溶液は、活性成分を水に溶解させ、そして所望に応じて適当な着色料、フレーバー、安定剤および増粘剤を添加することによって製造することができる。

経口使用に適する水性懸濁液は、微粉碎した活性成分を、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびその他の周知の沈殿防止剤のような粘稠材料を用いて水中に分散させることによって製造することができる。

【0153】

また、使用のすぐ前に経口投与用の液体形製剤に変換することを目的とする固体形製剤も包含される。このような液体形としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンがある。これらの製剤は、本活性成分に加えて、着色料、フレーバー、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有することができる。 40

本医薬製剤は、好ましくは単位投与形である。このような形では、本製剤は、適当な量の活性成分を含有する単位用量に小分けされる。単位投与形は、包装された製剤であることができ、この包装には、小包装された錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤のような分離した量の製剤が含まれている。また、単位投与形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤またはロゼンジそれ自体であることができ、またはそれは、適当な数のこれらのいずれかを包装した形であることができる。

【0154】

単位用量製剤中の活性成分の量は、特定の適用およびその活性成分の効力に従って1から1000mgまで、好ましくは10から100mgまで、変動させるかまたは調整するこ 50

とができる。所望ならば本組成物はまた、他の許容し得る治療剤を含有することもできる。

アテローム斑破裂、大動脈瘤、心不全、再狭窄、歯周病、角膜潰瘍、癌転移、腫瘍血管形成、関節炎、または、結合組織の破壊に依るその他の自己免疫または炎症性障害の治療のためのマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素を阻害するための薬剤として治療に使用するには、本発明の製薬法に利用される化合物は、1種以上のマトリックスメタロプロテイナーゼ酵素の加水分解活性を阻害するために有効である用量で投与される。1日に約1 mg/kg ないし約100 mg/kg の初期用量が有効であろう。約25 mg/kg ないし約75 mg/kg の日用量範囲が好ましい。しかしながら、用量は、患者の要求、治療している状態の重篤性、および使用する化合物に依って変動することができる。特定の状況に対する適当な用量の決定は、当技術分野の熟練の範囲内である。一般に、治療は、その化合物の最適用量よりも少ない比較的小用量を用いて開始される。その後、その環境下での最適効果に到達するまで用量を少しずつ増加させる。便宜上、所望ならば総日用量を分割して、その日の間に数回に分けて投与してもよい。典型的な用量は、それが、予防または制御されているその特定の疾患を治療するために有効である量であるように、約0.1 mg/kg ないし約500 mg/kg、そして理想的には約25 mg/kg ないし約250 mg/kg であろう。

下記の実施例は、本発明によって提供される典型的な医薬組成物を具体的に示すものである。

【0155】

組成物実施例1

錠剤製剤

| 成 分 | 量 (mg/錠) |
|-------------------|----------|
| 実施例56の化合物 | 25 |
| ラクトース | 50 |
| コーンスターチ (混合用) | 10 |
| コーンスターチ (ペースト) | 10 |
| ステアリン酸マグネシウム (1%) | 5 |
| 合計 | 100 |

【0156】

実施例56の化合物、ラクトース、およびコーンスターチ (混合用) をブレンドして均一にした。コーンスターチ (ペースト用) を200 mL の水中に懸濁させ、攪拌しながら加熱して、ペーストを形成させた。このペーストを、混合した粉末を顆粒化するために使用した。湿潤顆粒に、No. 8 手動スクリーンを通過させ、80 で乾燥させた。乾燥顆粒を、1%ステアリン酸マグネシウムを用いて潤滑化し、圧縮して錠剤にした。このような錠剤は、アテローム性動脈硬化症および関節炎の治療のために1日に1ないし4回ヒトに投与することができた。

【0157】

組成物実施例2

経口液剤用の製剤

| 成 分 | 量 |
|--------------------|-------|
| 実施例4の化合物 | 400mg |
| ソルビトール溶液 (70%N.F.) | 40mL |
| 安息香酸ナトリウム | 20mg |
| サッカリン | 5 mg |
| 赤色色素 | 10mg |
| チェリーフレーバー | 20mg |
| 蒸留水、十分量 | 100mL |

【0158】

ソルビトール溶液を40 mL の蒸留水に加え、実施例4のイソフタル酸エステルをそれに

溶解させた。サッカリン、安息香酸ナトリウム、フレーバー、および色素を加えて、溶解させた。体積を、蒸留水を用いて 100 mL に調整した。シロップ剤 1 ミリリットルづつには、4 mg の本発明の化合物が含有されていた。

【0159】

組成物実施例 3

非経口用溶液

700 mL のプロピレングリコールおよび 200 mL の注射用水の溶液中に、20 g の実施例 30 の化合物を懸濁させた。懸濁が完了した後に、pH を 1 N 水酸化ナトリウムで 6.5 に調整し、体積を、注射用水を用いて 1000 mL にした。この製剤を滅菌して、5.0 - mL のアンプル中に各々が 2.0 mL を含有するように充填して、窒素下で密封した。

10

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤として、式 I の化合物は、多発性硬化症の治療用の薬剤として有用である。これらはまた、アテローム斑破裂、再狭窄、歯周病、角膜潰瘍の治療、熱傷、褥瘡潰瘍、傷の修復、心不全、癌転移、腫瘍血管形成、関節炎、および白血球による組織侵襲に依るその他の炎症性障害の治療のための薬剤としても有用である。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064547 A2(51) International Patent Classification: C07C 235/60,
A61K 31/166, 31/194, A61P 19/00, 1/00, 9/00, C07D
285/14, C07C 69/92, 69/80, 69/90, C07D 213/30, 317/54,
A61K 31/235, 31/36, 31/433, A61P 35/00Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **PATT,
William, Chester** [US/US]; Pfizer Global Research &
Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/00344

(74) Agents: **LUMB, Trevor, J.** et al.; Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
5ER (GB).

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

(25) Filing Language: English

(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, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/268,736 14 February 2001 (14.02.2001) US

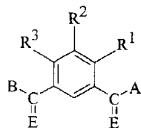
(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): **BARVIAN, Nicole,
Chantal** [US/US]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105 (US). **CONNOR, David, Thomas**
[US/US]; Pfizer Global Research & Development, Ann
Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI
48105 (US). **DYER, Richard, Dennis** [US/US]; Pfizer
Global Research & Development, Ann Arbor Laborato-
ries, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).
JOHNSON, Adam, Richard [US/US]; Pfizer Global
Research & Development, Ann Arbor Laboratories, 2800(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/064547 A2

(54) Title: ISOPHTHALIC ACID DERIVATIVES AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS



(1)

(57) Abstract: Selective MMP-13 inhibitors are isophthalic acid derivatives of the formula (I) wherein: R¹, R², and R³ independently are hydrogen, halo, hy-
droxy, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN,
or CF₃; E is independently O or S; A and B independently are OR⁴ or NR⁴R⁵; each
R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, (CH₃)_n,
aryl, (CH₂)_n, cycloalkyl, (CH₂)_n, heteroaryl, or R⁴ and R⁵ when taken together with
the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring, option-
ally containing heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted
or unsubstituted; n is 0 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The
compounds are useful for treating diseases in a mammal that are mediated by MMP enzymes.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-1-

ISOPHTHALIC ACID DERIVATIVES AS MATRIX
METALLOPROTEINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

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

BACKGROUND OF THE INVENTION

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

15 Stromelysin-1 and gelatinase A are members of the matrix metalloproteinases (MMP) family. Other members include fibroblast collagenase (MMP-1), neutrophil collagenase (MMP-8), gelatinase B (92 kDa gelatinase) (MMP-9), stromelysin-2 (MMP-10), stromelysin-3 (MMP-11), matrilysin (MMP-7), collagenase 3 (MMP-13), TNF-alpha converting enzyme (TACE), and other newly discovered membrane-associated matrix metalloproteinases (Sato H., 20 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 25 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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-2-

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 overexpressed in breast carcinoma, while MMP-1 alone is overexpressed in papillary carcinoma (see Chen et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000;122:9648-9654).

There appears to be few selective inhibitors of MMP-13 reported. A compound named WAY-170523 has been reported by Chen et al., supra, 2000, and a few other compounds are reported in PCT International Publication No. WO 01/63244 A1, as allegedly selective inhibitors of MMP-13. Further, United States Patent No. 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 isophthalic acid derivatives.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

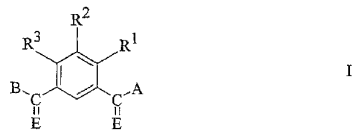
-3-

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides a method for inhibiting matrix metalloproteinase enzymes, and especially MMP-13, using an isophthalic acid or analog thereof.

The invention is more particularly directed to inhibiting MMP enzymes

5 comprising administering to a host of a compound defined by Formula I



wherein R¹, R², and R³ independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl,

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

E is independently O or S;

10 A and B independently are OR⁴ or NR⁴R⁵;

each R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆

alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl, or R⁴ and R⁵

when taken together with the nitrogen to which they are attached complete

a 3- to 8-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from

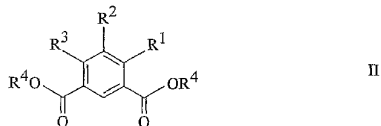
15 O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted;

n is an integer from 0 to 6;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred method of inhibiting MMP enzymes in a host comprises

administering a compound of Formula II



20

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

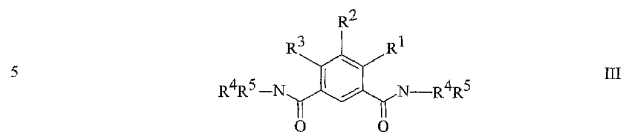
WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-4-

wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined above, and each R^4 independently is as defined above.

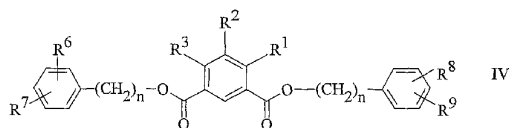
Another preferred method for inhibiting MMP enzymes comprises administering a compound of Formula III



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined above, and each R^4 and R^5 independently are as defined above.

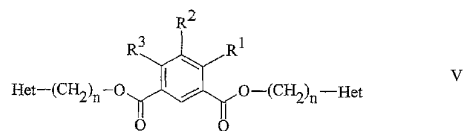
10 An especially preferred method comprises administering an MMP inhibitor having Formula IV



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein n , R^1 , R^2 , and R^3 are as defined above, and R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 independently are hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, or NH_2 .

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



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

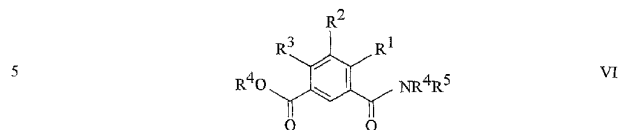
WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-5-

wherein n, R¹, R², and R³ are as defined above, and Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group.

Still another preferred method comprised administering an MMP inhibitor of Formula VI



or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R¹, R², and R³ are as defined above, and each R⁴ and R⁵ independently are as defined above.

Several of the compounds of Formula I are novel and are provided as a further embodiment of this invention. The compounds thus provided by this invention are selected from:

- 4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methoxybenzyl)-isophthalamide;
- Isophthalic acid di-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl) methyl ester;
- 4-Methoxy-isophthalic acid dibenzyl ester;
- 4-Methoxy-isophthalic acid dipyridin-4-ylmethyl ester;
- Isophthalic acid bis-(4-fluoro-benzyl) ester;
- Isophthalic acid bis-(3-fluoro-benzyl) ester;
- Isophthalic acid bis-(4-methoxy-benzyl) ester;
- Isophthalic acid bis-(3-methoxy-benzyl) ester;
- Isophthalic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;
- N,N'-Bis-(3-fluoro-benzyl)-isophthalamide;
- 4-Acetyl-isophthalic acid dibenzyl ester;
- 4-Methoxycarbonylmethoxy-isophthalic acid dibenzyl ester;
- N,N'-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide;
- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- 4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-6-

- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-(4-chloro-benzyl)-4-methoxy-isophthalamide;
- N-Benzyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- N'-Benzyl-4-methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- 5 4-Methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
- N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
- 10 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-furan-2-ylmethyl-isophthalamide;
- N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N-(2-ethoxy-ethyl)-4-methoxy-isophthalamide;
- N,N'-Bis-(3-hydroxymethyl-phenyl)-isophthalamide;
- N-Benzyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
- 15 4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide;
- 4-Methoxy-N,N'-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide acid, (4-carboxyphenyl)
- 20 methyl ester;
- 4-([3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl)-benzoic acid;
- 4-Methoxy-isophthalic acid di-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl ester;
- 4-([3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl)-benzoic acid
- 25 methyl ester;
- N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-nitro-benzyl)-isophthalamide;
- N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
- N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;
- N-(4-Chloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- 30 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
- N-(4-Methoxy-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-7-

- N,N'-Bis-(4-fluoro-3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 4-Ethoxy-N1,N3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 5 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-isopropoxy-isophthalamide;
 4-Isopropoxy-N1,N3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 10 N1-Benzyl-4-methoxy-N3-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N3-(4-methoxy-benzyl)-
 isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N3-(2-phenoxy-ethyl)-
 isophthalamide;
 15 N1-Benzyl-4-methoxy-N3-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-(4-chloro-benzyl)-4-methoxy-
 isophthalamide;
 N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-
 isophthalamide;
 20 N3-Benzyl-4-methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N1-(2-phenoxy-ethyl)-
 isophthalamide;
 N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N1-(2-ethoxy-ethyl)-4-methoxy-
 isophthalamide;
 25 4-Methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-N3-pyridin-4-ylmethyl-
 isophthalamide;
 4-Amino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide;
 4-Acetylamino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 30 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(4-Chloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-8-

- N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(4-Methoxy-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide;
 N,N'-Bis-(4-fluoro-3-methoxy-benzyl)-isophthalamide,
 5 ({3-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-benzoyl}-benzyl-amino)-
 acetic acid;
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic
 acid) ester;
 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 10 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-nitro-benzyl)-isophthalamide;
 4-{[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl}-benzoic acid
 methyl ester;
 N-3-Methoxybenzyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic acid) ester;
 4-{[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl}-benzoic
 15 acid;
 N-(3-Amino-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(3-nitro-benzyl)-isophthalamide;
 4-Ethoxy-N',N''-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;
 20 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-propoxy-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-isopropoxy-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide;
 and
 4-Methoxy-isophthalic acid di-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl ester.
 25 A further embodiment of this invention is a pharmaceutical composition,
 comprising a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof, admixed with a carrier, excipient, or diluent. Preferred compositions
 comprise a compound of Formulas II to VI, or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-9-

A further embodiment of this invention is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme.

Also preferred is use of a compound of any one of Formulas II, III, IV, V, or VI, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease mediated by an MMP-13 enzyme.

Preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

Also preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis.

Also preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of osteoarthritis.

Also preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of heart failure.

Also preferred is use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammation.

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

A preferred method of treatment according to this invention is treatment of a disease selected from cancer, especially breast carcinoma, and inflammation and heart failure. Specific diseases to be treated according to this invention include osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

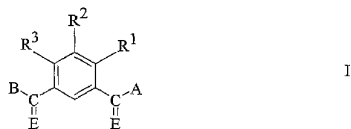
A further embodiment is a method for inhibiting an MMP-13 enzyme in an animal, comprising administering to the animal an MMP-13 inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

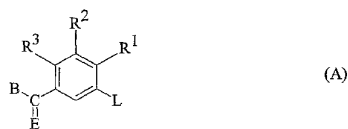
-10-

Another embodiment of the present invention is a process for preparing a compound of Formula I



wherein:

- 5 R^1 , R^2 , and R^3 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , RN^4R^5 , CN, or CF_3 ;
 E is independently O or S;
 A and B independently are OR^4 or NR^4R^5 ,
 each R^4 and R^5 independently are H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6
 10 alkynyl, $(CH_2)_n$ aryl, $(CH_2)_n$ cycloalkyl, $(CH_2)_n$ heteroaryl, or R^4 and R^5
 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete
 a 3- to 8-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from
 O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted;
 n is an integer from 0 to 6;
 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 the process comprising the step of:
 contacting a compound of Formula (A)



- wherein R^1 , R^2 , R^3 , E, and B are as defined above, and
 20 L is CO_2H , CO_2M , $C(=O)$ -halo, $C(=O)$ - OR^7 , $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)$ - $C(halo)_3$, or
 $C\equiv N$,

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-11-

wherein R^7 is pentafluorophenyl, $C(=O)R^4$, wherein R^4 is as defined above, or

$S(O)_2R^4$, wherein R^4 is as defined above;

R^8 and R^9 are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form imidazol-1-yl, phthalimid-1-yl, benzotriazol-1-yl, or tetrazol-1-yl;

5 and

M is an alkali earth metal cation or alkaline earth metal cation; with a solvent and a compound of Formula (B)



wherein R^4 is as defined above and D is HO, HN(R^5), MO, or MN(R^5);

10 wherein R^5 and M are as defined above;

optionally in the presence of from 1 to 3 agents selected from: a coupling agent, a tertiary organic amine, an acid catalyst, a base catalyst, an acid halide, and an acid anhydride.

Preferred is the invention process wherein

15 n is an integer of from 0 to 6 and R^4 is $(CH_2)_n$ aryl or $(CH_2)_n$ heteroaryl; or

The invention process wherein

n is an integer of from 0 to 6;

R^4 is $(CH_2)_n$ aryl or $(CH_2)_n$ heteroaryl;

A is OR^4 , and

20 B is OR^4 ; or

The invention process wherein

R^4 is $(CH_2)_n$ aryl or $(CH_2)_n$ heteroaryl;

n is an integer of from 0 to 6;

A is OR^4 , and

25 B is NR^4R^5 , wherein R^5 is H or C_1 - C_6 alkyl; or

The invention process wherein

R^4 is $(CH_2)_n$ aryl or $(CH_2)_n$ heteroaryl;

n is an integer of from 0 to 6;

A is NR^4R^5 , wherein R^5 is H or C_1 - C_6 alkyl; and

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-12-

B is OR^4 ; or

The invention process wherein

R^4 is $(CH_2)_n$ aryl or $(CH_2)_n$ heteroaryl;

n is an integer of from 0 to 6;

5 A is NR^4R^5 ;

B is NR^4R^5 ; and

R^5 is H or C_1 - C_6 alkyl.

More preferred is any one of the embodiments of the invention process described above, wherein L is CO_2H , CO_2M , or $C(=O)$ -halo, wherein M is an
10 alkalai earth metal cation or alkaline earth metal cation.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds to be used in the method of inhibiting MMP enzymes provided by this invention are those defined by Formula I. In Formula I, R^1 to R^9 include " C_1 - C_6 alkyl" groups. Alkyl groups are straight and branched carbon
15 chains having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of such alkyl groups include methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, neopentyl, and n-hexyl. The alkyl groups can be substituted if desired, for instance with groups such as hydroxy, amino, alkyl, and dialkylamino, halo, trifluoromethyl, carboxy, nitro, and cyano.

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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-13-

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

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

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

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

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

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

25 The alkyl, alkenyl, alkoxy, and alkynyl groups described above are optionally substituted, preferably by 1 to 3 groups selected from NR⁴R⁵, phenyl, substituted phenyl, thio C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, carboxy, C₁-C₆ alkoxy-carbonyl, acyl, halo, nitrile, cycloalkyl, and a 5- or 6-membered carbocyclic ring or heterocyclic ring having 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur. "Substituted nitrogen" means

30

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-14-

nitrogen bearing C₁-C₆ alkyl or (CH₂)_nPh where n is 1, 2, or 3. Perhalo and polyhalo substitution is also embraced.

Examples of substituted alkyl groups include 2-aminoethyl, acetylmethyl, pentachloroethyl, trifluoromethyl, 2-diethylaminoethyl, 2-dimethylaminopropyl, ethoxycarbonylmethyl, 3-phenylbutyl, methanysulfanylmethyl, methoxymethyl, 3-hydroxypentyl, 2-carboxybutyl, 4-chlorobutyl, 3-cyclopropylpropyl, pentafluoroethyl, 3-morpholinopropyl, piperazinylmethyl, 4-benzoylbutyl, and 2-(4-methylpiperazinyl)ethyl.

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

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

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

The terms "Ar" and "aryl" refer to unsubstituted and substituted aromatic groups. Heteroaryl groups have from 4 to 10 ring atoms, from 1 to 4 of which are independently selected from the group consisting of O, S, and N. Preferred heteroaryl groups have 1 or 2 heteroatoms in a 5- or 6-membered aromatic ring.

Mono- and bicyclic aromatic ring systems are included in the definition of aryl and heteroaryl. A bicyclic aryl group is naphthyl for example. Bicyclic heteroaryl groups include indolyl and benzothienyl, to name a few. Preferred substituent groups include alkyl, alkoxy, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, CN, CF₃, thioalkyl, acyl and hydroxy. Typical aryl and heteroaryl groups include phenyl, 3-chlorophenyl, 2,6-dibromophenyl, pyridyl, 3-methylpyridyl, benzothienyl, 2,4,6-tribromophenyl, 4-ethylbenzothienyl, furanyl, 3,4-diethylfuranyl, naphthyl, 4,7-dichloronaphthyl, morpholinyl, indolyl, benzotriazolyl, indazolyl, pyrrole,

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-15-

pyrazole, imidazole, thiazole, methylenedioxyphenyl, benzo-2,1,3-thiadiazole, benzo-2,1,3-oxadiazole, and the like.

Preferred Ar groups are phenyl and phenyl substituted by 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, thio, thioalkyl, halo, hydroxy, -COOR⁷, trifluoromethyl, nitro, amino of the formula -NR⁴R⁵, and T(CH₂)_mQR⁴ or T(CH₂)_mCO₂R⁴ wherein m is 1 to 6, T is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁶Y, or CR⁴R⁵, Q is O, S, NR⁵, N(O)R⁵, or NR⁵R⁶Y wherein R⁴ and R⁵ are as described above, and R⁷ is H, alkyl or substituted alkyl, for example, methyl, trichloroethyl, diphenylmethyl, and the like. The alkyl and alkoxy groups can be substituted as defined above. For example, typical groups are carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, and alkoxyalkyl. Typical substituted aryl groups include 2,6-dichlorophenyl, 3-hydroxyphenyl, 1,3-benzodioxolyl, 4-dimethylaminophenyl, 2,4,6-triethoxyphenyl, 3-cyanophenyl, 4-methylthiophenyl, and 3,5-dinitrophenyl.

The phrase "tertiary organic amine" means a trisubstituted nitrogen group wherein the 3 substituents are independently selected from C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₂ cycloalkyl, benzyl, or wherein two of the substituents are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 5- or 6-membered, monocyclic heterocycle containing one nitrogen atom and carbon atoms, and the third substituent is selected from C₁-C₁₂ alkyl and benzyl, or wherein the three substituents are taken together with the nitrogen atom to which they are attached 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, dicyclohexylmethylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene ("DBU"), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane ("TED"), and 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene.

The term "coupling agent" includes any reagent, or any combination of two, three, or four reagents, conventionally used to promote coupling of a carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with an alcohol or an amine to yield a carboxylic ester or carboxylic amide, respectively. The

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-16-

coupling agents are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples of coupling agents include N,N'-carbonyldiimidazole ("CDI"), N, N'-dicyclohexylcarbodiimide ("DCC"), triphenylphosphine with diethylazodicarboxylate, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride ("BOP-Cl"), POCl₃, Ti(Cl)₄, and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride ("EDAC").

The phrase "acid catalyst" means any protic or Lewis acid that is conventionally used to catalyze coupling of a carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a nitrile, carboxylic ester, carboxylic amide, carboxylic acid halide, or carboxylic acid anhydride with an alcohol or an amine to yield a carboxylic ester or carboxylic amide, respectively. The acid catalysts are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples include anhydrous hydrogen chloride, hydrochloric acid, hydrogen bromide in acetic acid, zinc chloride, titanium tetrachloride, acetic acid, trifluoroacetic acid, phenol, sulfuric acid, methanesulfonic acid, magnesium sulfate, Amberlyst-15 resin, silica gel, and the like.

It should be appreciated that a nitrile may be contacted with an alcohol or an amine in the presence of an acid catalyst, and the resulting intermediate imidate or amidine, respectively, may be contacted with water to yield the carboxylic ester or carboxylic amide, respectively.

The phrase "base catalyst" means any base that is conventionally used to catalyze coupling of a carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-17-

thereof, carboxylic ester, carboxylic amide, carboxylic acid halide, or carboxylic acid anhydride with an alcohol or an amine to yield a carboxylic ester or carboxylic amide, respectively. The base catalysts are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples include sodium hydroxide, sodium hydride, potassium tert-butoxide, a tertiary organic amine, titanium tetraisopropoxide, sodium methoxide, sodium acetate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, basic alumina, and the like.

The phrase "acid halide" means any carboxylic acid halide or sulfonic acid halide that is conventionally used to catalyze coupling of a carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with an alcohol or an amine to yield a carboxylic ester or carboxylic amide, respectively. The acid halides are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples include acetyl chloride, trifluoromethanesulfonyl chloride, 2,2-dimethylacetyl bromide, para-toluenesulfonyl chloride, pentafluorobenzoyl chloride, and the like.

The phrase "acid anhydride" means any carboxylic acid anhydride or sulfonic acid anhydride that is conventionally used to catalyze coupling of a carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with an alcohol or an amine to yield a carboxylic ester or carboxylic amide, respectively. The acid anhydrides are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-18-

March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples include acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, trifluoromethanesulfonic acid anhydride, pentafluoro-benzoic anhydride, mixed anhydrides like trifluoroacetyloxycarbonylmethyl, and the like.

5 The term "halide" includes fluoride, chloride, bromide, and iodide.

The phrase "coupling catalyst" means any metal catalyst, preferably a transition metal catalyst, that is conventionally used to catalyze coupling of an aryl halide, aryl trifluoromethanesulfonate, heteroaryl halide, or heteroaryl trifluoromethanesulfonate, or activated derivatives thereof, including arylboronic acids, heteroarylboronic acids, aryl stannanes, heteroarylstannanes, aryl magnesium halides, heteroaryl magnesium halides, aryl lithiums, or heteroaryl lithiums, with an terminal alkyne to yield an arylalkyne or heteroarylalkyne. The coupling catalysts are described in *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; and the text *Advanced Organic Chemistry*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001). Illustrative examples of coupling catalysts include tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), palladium (II) chloride, palladium (II) acetate, iron (III) chloride, Heck reaction catalysts, Suzuki reaction catalysts, Stille reaction catalysts, and the like.

"Effective amount" as used herein means the quantity of compound of Formula I required to inhibit the hydrolytic activity of one or more matrix metalloproteinase enzymes in a mammal.

25 The term "mammal" includes humans and animals such as dogs, cats, horses, sheep, and cattle. The term "host" means a mammal to which a compound is administered.

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

30

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-19-

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

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

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

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

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

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

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

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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-20-

Administration, or equivalent foreign agency, for the particular cancer and patient being treated.

It should be appreciated that an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of osteoarthritis or rheumatoid arthritis is an amount of invention compound, or a pharmaceutically acceptable salt 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 a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to inhibit an enzyme matrix metalloproteinase-13, including a truncated form thereof, including a catalytic domain thereof, in a particular animal or animal population. For example in a human or other mammal, an MMP-13 inhibiting amount can be determined experimentally in a laboratory or clinical setting, or may be the amount required by the guidelines of the United States Food and Drug Administration, or equivalent foreign agency, for the particular MMP-13 enzyme and patient being treated.

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

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;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-21-

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;
5 MMP-16, also known as MT3-MMP;
MMP-17, also known as MT4-MMP;
MMP-18; and
MMP-19.

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

10 As discussed above, one aspect of the present invention is a compound or a method that uses a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is a selective inhibitor of the enzyme MMP-13. A selective inhibitor of MMP-13, as used in the present invention, is a compound that is ≥ 5 times more potent *in vitro* versus MMP-13 than versus at least one other matrix
15 metalloproteinase enzyme such as, for example, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, or MMP-14, or versus tumor necrosis factor alpha convertase ("TACE"). A preferred aspect of the present invention is a compound or a method of using a compound that is a selective inhibitor of MMP-13 versus MMP-1. Other preferred embodiments of the present invention are a compound,
20 or methods that use a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 50 , ≥ 100 , or ≥ 1000 times more potent *in vitro* against MMP-13 than at least one 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
25 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. Still other aspects of the present invention are methods that use the compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred are invention methods that use compounds of Formula I, or a
30 pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound or the salt thereof, is embraced by one of the preferred embodiments of a selective inhibitor of MMP-13 described above.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-22-

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.

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

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

15 The phrase "a method for inhibiting an MMP-13 enzyme" includes methods of inhibiting full length MMP-13, truncated forms thereof that retain catalytic activity against any one of a number of known naturally-occurring or synthetic substrates, including forms that contain the catalytic domain of MMP-13, as well as the catalytic domain of MMP-13 alone, and truncated forms of the catalytic domain of MMP-13 that retain at least some catalytic activity.

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

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

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

The compounds of Formula I are capable of further forming both pharmaceutically acceptable formulations comprising salts, including but not

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-23-

limited to acid addition and/or base salts, solvents and N-oxides of a compound of Formula I. This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a compound of Formula I together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. All of these forms can be used in the method of the present invention and are provided as new pharmaceutical compositions.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I include salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like; see, for example, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

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

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine,

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-24-

chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine; see, for example, Berge et al., supra., 1977.

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

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

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 procedures found in the chemical literature such as, 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*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001); 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 invention compounds 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.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-25-

Preparations of the compounds of the present invention 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.

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*, 5th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York (2001); and the *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd., London, (1985) are hereby incorporated by reference.

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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-26-

dicyclohexylcarbodiimide, DCC, and an amine, NHR^4R^5 , in a solvent such as dimethylformamide, DMF, or dichloromethane to give a bis-amide of Formula I.

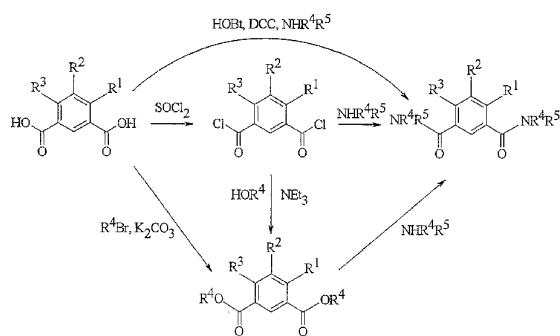
Compounds of Formula I have also been synthesized using combinatorial techniques, Scheme 2. The diacid chloride is bound to a resin such as Marshall
5 resin to give a bound acid chloride. This is then reacted with an amine, NHR^4R^5 , in the presence of triethylamine in a solvent such as dichloromethane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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-27-

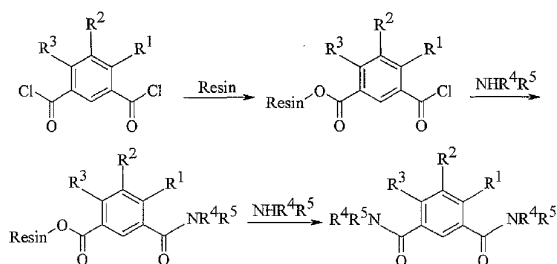
Scheme 1



WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-28-
Scheme 2



During the synthesis of some of the invention compounds, it may be desirable to protect reactive functional groups such as hydroxy, amino, and carboxylic groups, so as to avoid unwanted side reactions. The use of protecting groups in synthetic organic chemistry is well-established and is fully described by Greene and Wuts in "Protecting Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Son Press, 3rd ed). Examples of common amino protecting groups include acyl groups such as formyl and acetyl, and arylalkyl groups such as benzyl. Typical hydroxy protecting groups include ether forming groups such as methyl and ethyl, and acyl groups such as acetyl and *tert*-butoxycarbonyl (tBOC). Carboxylic acids generally are protected as esters, for example, 2,2,2-trichloroethyl and benzyl. These protecting groups are readily cleaved by standard methods when desired.

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

EXAMPLE 1

4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methoxybenzyl)-isophthalamide

To a solution of triethyl amine (1.212 g, 12 mmol) and 4-methoxy-benzyl amine (1.37 g, 10 mmol) in methylene chloride (50 mL) was added in parts

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-29-

4-methoxy-1,3-benzenedicarbonyl dichloride (1.16 g, 5.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature 18 hours. The solution was washed successively with 10% citric acid (100 mL), 1N sodium hydroxide solution (100 mL), and then brine (100 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give 1.95 g (90%) of the bisamide as a white solid. MS: $M+1 = 435$.
Microanalysis ($C_{25}H_{26}N_2O_5$):
Calc'd: C, 69.11; H, 6.03; N, 6.45.
Found: C, 68.82; H, 5.99; N, 6.27.

10

EXAMPLE 2

N,N'-Dibenzyl-4-methoxy-isophthalamide

By following the general method of Example 1, benzyl amine was reacted with 4-methoxy-1,3-benzenedicarbonyl dichloride to give the titled compound.

MS: $M+1 = 375.2$.

15

Microanalysis ($C_{23}H_{22}N_2O_3$):

Calc'd: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48.

Found: C, 73.37; H, 6.04; N, 7.54.

EXAMPLE 3

Isophthalic acid di-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)methyl ester

20

By following the general method of Example 1, 1,3-benzenedicarbonyl chloride was reacted with 2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethanol to provide isophthalic acid di-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)methyl ester. MS: $M+1 = 463$.

Microanalysis ($C_{22}H_{14}N_4O_4S_2 \cdot 0.2 H_2O$):

Calc'd: C, 59.69; H, 2.91; N, 11.87.

25

Found: C, 59.69; H, 3.11; N, 12.02.

EXAMPLE 4

4-Methoxy-isophthalic acid dibenzyl ester

To a solution of diisopropyl ethyl amine (5.17 g, 40 mmol) and benzyl alcohol (4.33 g, 40 mmol) in methylene chloride (100 mL) was added in parts

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-30-

4-methoxy-1,3-benzenedicarbonyl dichloride (4.03 g, 17.3 mmol). The mixture was stirred at room temperature 24 hours. The solution was washed successively with water (100 mL), 1N hydrochloric acid (100 mL), saturated sodium bicarbonate solution (100 mL), and then brine (100 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give an oil.

5 The oil was purified using prep medium pressure liquid chromatography ("MPLC") (90 g silica gel, 3:1 [hexane/ethyl acetate]) to give 2.99 g (46%) of a thick clear oil. MS: $M+1 = 377.2$.

Microanalysis ($C_{23}H_{20}O_5$):

10 Calc'd: C, 73.39; H, 5.36; N, 0.

Found: C, 73.29; H, 5.74; N, 0.

EXAMPLE 5

4-Methoxy-isophthalic acid dipyridin-4-ylmethyl ester

In N,N-dimethylformamide ("DMF") (25 mL) was stirred 4-methoxy-1,3-benzenedicarboxylic acid (675 mg, 3.4 mmol) and potassium carbonate (4.3 g, 31 mmol). To this was added in parts, picolyl chloride hydrochloride (1.23 g, 7.5 mmol). The mixture was stirred at room temperature 24 hours. The mixture was filtered free of insoluble material and the DMF solution evaporated at reduced pressure to give a solid. This was partitioned between methylene chloride

15 (100 mL) and saturated sodium bicarbonate solution (100 mL). The organic phase was separated and washed with water (100 mL) and then brine (100 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give 0.619 g (48%) of a tan solid. MS: $M+1 = 379.1$.

Microanalysis ($C_{21}H_{18}N_2O_5$):

20 Calc'd: C, 66.66; H, 4.79; N, 7.40.

Found: C, 66.15; H, 4.94; N, 7.53.

EXAMPLE 6

5-Nitro-isophthalic acid dibenzyl ester

In DMF (60 mL) was stirred 5-nitro-1,3-benzenedicarboxylic acid (2.1 g, 10 mmol) and potassium carbonate (8.3 g, 60 mmol). To this was added benzyl bromide (3.60 g, 21 mmol) and the mixture stirred at room temperature for

30

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-31-

18 hours. The mixture was then filtered free of solids and the DMF solution evaporated at reduced pressure to give an oil. The oil was partitioned between methylene chloride (100 mL) and 10% citric acid solution (100 mL). The organic phase was separated, washed successively with saturated sodium bicarbonate solution (100 mL) and then brine (100 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give 1.5 g (39%) of the solid diester. MS: M-benzyl = 300.1.
Microanalysis ($C_{22}H_{17}NO_6$):
Calc'd: C, 67.52; H, 4.38; N, 3.58.
Found: C, 67.55; H, 4.56; N, 3.38.

EXAMPLE 7

5-Amino-isophthalic acid dibenzyl ester

In acetic acid (15 mL) was stirred 5-nitroisophthalic acid dibenzyl ester (1.3 g, 3.3 mmol). To this was added in parts zinc dust (1.75 g, 26.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered free of insoluble material and the acetic acid solution evaporated at reduced pressure. This residue was dissolved in ethyl acetate (120 mL) and washed successively with saturated sodium bicarbonate solution (50 mL), water (50 mL), and brine (50 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and evaporated in vacuo to give a solid. The solid was stirred into ether (75 mL) and brought to reflux. The solution allowed to recrystallize to give 260 mg (22%) of a white solid. MS: $M+1 = 362.2$.
Microanalysis ($C_{22}H_{19}NO_4$):
Calc'd: C, 73.11; H, 5.30; N, 3.88.
Found: C, 72.80; H, 5.40; N, 3.74.

EXAMPLE 8

Isophthalic acid bis-(4-fluoro-benzyl) ester

4-Fluorobenzyl alcohol (1.26 g) is added to isophthaloyl dichloride (1.015 g) in toluene (100 mL). Triethylamine (1.01 g) is added, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture is filtered to remove triethylamine hydrochloride. The filtrate is evaporated at reduced

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-32-

pressure to give a colorless oil, which crystallized from methanol.

Recrystallization from methanol gives the product (1.05 g), mp 78-79°C.

EXAMPLES 9-14

The following compounds were prepared by the general method of

5 Example 8:

EXAMPLE 9

Isophthalic acid dibenzyl ester, mp 80-82°C.

EXAMPLE 10

N,N'-Bis-(4-chloro-benzyl)-isophthalamide, mp 136-138°C.

10

EXAMPLE 11

Isophthalic acid bis-(3-fluoro-benzyl) ester, mp 81-82°C.

EXAMPLE 12

Isophthalic acid bis-(4-methoxy-benzyl) ester, mp 90-92°C.

EXAMPLE 13

15

Isophthalic acid bis-(3-methoxy-benzyl) ester, mp 68-70°C.

EXAMPLE 14

Isophthalic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester, mp 109-110°C.

EXAMPLE 15

N,N'-Bis-(4-fluoro-benzyl)-isophthalamide

20

4-Fluoro-benzylamine (1.25 g) is added to isophthaloyl dichloride (1.015 g) in toluene (100 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 4 days. The product is filtered off and washed with toluene. Recrystallization from methanol gives the product (0.52 g), mp 190-191°C.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-33-

EXAMPLES 16-18

By following the general method of Example 15, the following compounds were prepared:

EXAMPLE 16

5 **N,N'-Bis-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide**, mp 175-176°C.

EXAMPLE 17

N,N'-Bis-(3-fluoro-benzyl)-isophthalamide, mp 138-140°C.

EXAMPLE 18

N,N'-Bis-(3-chloro-benzyl)-isophthalamide, mp 128-130°C.

EXAMPLE 19

10

N,N'-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide

In methylene chloride (200 mL) was dissolved the piperonyl amine (12.8 g, 85 mmol) and triethyl amine (9.09 g, 90 mmol). To this was added in parts 1,3-benzenedicarbonyl dichloride (8.12 g, 40 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours and then diluted with 1N hydrochloric acid (300 mL). The mixture was filtered to collect a solid. The solid was washed with 1N sodium hydroxide (50 mL) and then water (6 × 100 mL). The solid was dried at 65°C for 3 hours at reduced pressure to give 15.08 g (87%) of a white solid. MS: M+1= 433.3.

20 Microanalysis (C₂₄H₂₀N₂O₆):

Calc'd: C, 66.66; H, 4.66; N, 6.48.

Found: C, 66.56; H, 4.75; N, 6.46.

EXAMPLE 20

4-Acetyl-isophthalic acid dibenzyl ester

25

In dioxane was placed 4-bromo-1,3-benzenedicarboxylate dibenzyl ester (1.78 g, 4.2 mmol), tri-n-butyl(1-ethoxyvinyl), tin (1.70 g, 4.7 mmol), and bis-triphenylphosphine palladium (II) dichloride (175 mg, 0.25 mmol). The mixture was warmed to 100°C and stirred for 24 hours. The dark solution was evaporated

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-34-

at reduced pressure to give an oil. The oil was purified by MPLC (90 g silica gel, 3:1 [hexane:ethyl acetate]). This gave 0.91 g of the ethoxyvinyl intermediate. This was then placed into a solution of acetic acid (25 mL) and water (5%) and stirred for 1 hour. The mixture was evaporated in vacuo to give an oil which was purified by MPLC (90 g silica gel, 8:2 [hexane: ethyl acetate]). This gave 699 mg (43%) of a white solid. MS: M+1= 389.2.
Microanalysis (C₂₄H₂₀O₅):
Calc'd: C, 74.21; H, 5.19; N, 0.
Found: C, 73.88; H, 5.81; N, 0.

10

EXAMPLE 21

4-Methoxycarbonylmethoxy-isophthalic acid dibenzyl ester

In DMF (15 mL) was stirred 4-hydroxy-1,3-benzenedicarboxylate dibenzyl ester (500 mg, 1.4 mmol) and potassium carbonate (276 mg, 2.0 mmol). To this was added methylbromoacetate (230 mg, 1.5 mmol) and the solution warmed to 50°C and stirred 120 hours. The mixture filtered free of insoluble material and the DMF solution evaporated at reduced pressure to give a red oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and washed successively with 10% citric acid (50 mL), saturated sodium bicarbonate solution (50 mL), and brine (50 mL). The organic phase dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give an oil. The oil was purified by MPLC (90 g silica gel, 2:1[hexane:ethyl acetate]) to give 330 mg (54%) of a clear oil. MS: M+1= 435.2.
Microanalysis (C₂₅H₂₂O₇):
Calc'd: C, 69.12; H, 5.10; N, 0.
Found: C, 68.90; H, 4.99; N, 0.

25

EXAMPLES 22-44

General procedures used in the combinatorial array, Examples 22 to 44:**Loading of the resin:**

Marshall resin (15.2 g, 21.25 mmol) was swollen in dichloromethane ("DCM") (300 mL) in a 500-mL resin tube (CAUTION: Slightly exothermic, the DCM will nearly boil). Once the mixture cools, cap the tube and agitate slowly for

30

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-35-

5 minutes, venting frequently. Drain the DCM to waste. Repeat this wash two additional times. The resin was resuspended in DCM (300 mL) and triethylamine ("TEA") (3.2 g, 32 mmol, 1.5 eq) was added slowly. The resulting mixture was swirled for 5 minutes when isophthalic acid dichloride (17.2 g, 85 mmol, 4 eq) was added in one portion. The resin tube was capped and carefully secured in a wrist shaker, and inverted for 36 hours.

After 36 hours, a slight darkening of the resin was noted. The reaction solvent was drained and the resin washed three times with DCM (200 mL) and two times with diethyl ether (200 mL). The resin was dried in vacuo for 24 hours. Loading was determined both by weight gain and by total chloride determination. [Nitrogen content showed <0.05% N and therefore the absence of triethylamine hydrochloride ("TEA-HCl⁺"). Typical loading was 1.1 mmol/g.

Resin distribution:

Calibrate the Miniblock resin loader for each resin used in the protocol. Record the milligram resin added per well, and calculate the number of millimoles per well. Using this calibration and the loading for each resin, distribute 0.15 mmol of resin per reaction tube. Close the valve on the block.

Amine solution prep:

Dilute the R¹ amine set to 0.5 M in DCM. Prepare a 0.2-M solution of TEA in DCM (1.5 mL per reaction). Prepare a 0.2-M solution of TEA in dioxane (1.5 mL per reaction). Dilute the R² amine set to 0.5 M in dioxane.

Addition of amine R¹:

Add TEA solution in DCM from Step 2 (1.5 mL) to each reaction tube, then using the Miniblock Map as a guide, distribute the appropriate R¹ amine (315 µL, 1.05 eq). Shake for 24 hours. After 24 hours, place the reaction block on a filtration station without a collection block and drain the reactions to waste. Close the valve, add 2 mL DCM, shake for 2 minutes, again draining to waste. Unless Step 4 is to be carried out immediately, store the reaction blocks under vacuum.

Addition of amine R²/resin cleavage:

Add TEA solution in dioxane from Step 2 (1.5 mL) to each reaction tube, then using the Miniblock Map as a guide, distribute the appropriate R² amine

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-36-

(300 μ L, 1.05 eq). Shake for 72 hours. After 72 hours, place the reaction block on a filtration station with a labeled collection block and drain the reactions. Close the valve, add 2 mL DCM, shake for 2 minutes, drain into the collection tubes.

Analysis:

- 5 Check 25% by loop mass spectrometry ("MS"), first evaporating the DCM from the MS samples. If <90% pass, then ask for assistance.

Concentrate:

Concentrate the crude samples in the Genevac and submit.

EXAMPLE 22

- 10 **N,N'-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide**

MS: Calc'd, 462.1; found, 463; high performance liquid chromatography ("HPLC") purity, 100%.

EXAMPLE 23

- 15 **N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide**

MS: Calc'd, 448.5; found, 449; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 24

4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 448.5; found, 449; HPLC purity, 100%.

- 20 **EXAMPLE 25**

N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-(4-chloro-benzyl)-4-methoxy-isophthalamide

MS: Calc'd, 452.9; found, 452; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 26

- 25 **N-Benzyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide**

MS: Calc'd, 404.47; found, 405; HPLC purity, 100%.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-37-

EXAMPLE 27

N'-Benzyl-4-methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 404.18; found, 405; HPLC purity, 75%.

EXAMPLE 28

5 **N,N'-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide**

MS: Calc'd, 432.3; found, 433; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 29

4-Methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide

MS: Calc'd, 405.1; found, 406; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 30

10

N,N'-Bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 404.2; found, 405; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 31

N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-benzyl-isophthalamide

15

MS: Calc'd, 388.3; found, 389; HPLC purity, 90%.

EXAMPLE 32

N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 418.1; found, 419; HPLC purity, 82%.

EXAMPLE 33

20

N,N'-Dibenzyl-4-methoxy-isophthalamide

MS: Calc'd, 374.2; found, 375; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 34

N-Benzyl-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 374.1; found, 375; HPLC purity, 77%.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-38-

EXAMPLE 35

N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 448.3; found, 449; HPLC purity, 91%.

5

EXAMPLE 36

N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 448.1; found, 449.21; HPLC purity, 88%.

EXAMPLE 37

10 **N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-furan-2-ylmethyl-isophthalamide**

MS: Calc'd, 378.1; found, 379; HPLC purity, 87%.

EXAMPLE 38

N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N-(2-ethoxy-ethyl)-4-methoxy-isophthalamide

MS: Calc'd, 400.2; found, 401; HPLC purity, 100%.

15

EXAMPLE 39

N,N'-Bis-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 372.3; found, 373; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 40

N,N'-Bis-(3-hydroxymethyl-phenyl)-isophthalamide

20

MS: Calc'd, 376.1; found, 377; HPLC purity, 70%.

EXAMPLE 41

N-Benzyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 404.22; found, 405; HPLC purity, 89.9%.

EXAMPLE 42

25 **4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide**

MS: Calc'd, 402.2; found, 403; HPLC purity, 100%.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-39-

EXAMPLE 43

4-Methoxy-N,N'-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

MS: Calc'd, 434.19; found, 435; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 44

5 **N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide**

MS: Calc'd, 448.22; found, 449; HPLC purity, 100%.

EXAMPLE 45

4-Amino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide

10 The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{24}H_{21}N_3O_6$): Calc'd: C = 64.42, H = 4.73, N = 9.39; Found:

C = 64.49, H = 4.83, N = 9.50.

EXAMPLE 46

4-Acetylamino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide

15 The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{26}H_{23}N_3O_7$): Calc'd: C = 63.80, H = 4.74, N = 8.58; Found:

C = 63.84, H = 4.81, N = 8.42.

EXAMPLE 47

N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide

20 The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{22}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.25 H_2O$): Calc'd: C = 69.54, H = 5.70,

N = 11.06. Found: C = 69.46, H = 5.64, N = 10.86.

EXAMPLE 48

N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide

25 The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{22}H_{21}N_3O_3 \cdot 0.35 H_2O$): Calc'd: C = 69.22, H = 5.73,

N = 11.01. Found: C = 69.21, H = 5.58, N = 10.88.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-40-

EXAMPLE 49

N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{22}H_{19}N_3O_4 \cdot 0.15 H_2O$): Calc'd: C = 67.38, H = 4.96,

5 N = 10.72. Found: C = 67.86, H = 4.76, N = 10.55.

EXAMPLE 50

N-(4-Chloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{23}H_{21}ClN_2O_3 \cdot 0.25 H_2O$): Calc'd: C = 66.82, H = 5.24,

10 N = 6.78. Found: C = 66.77, H = 5.14, N = 6.53.

EXAMPLE 51

N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.15 H_2O$): Calc'd: C = 61.93, H = 4.58,

15 N = 6.28. Found: C = 61.73, H = 4.53, N = 6.14.

EXAMPLE 52

N-(4-Methoxy-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{24}H_{24}N_2O_4 \cdot 0.15 H_2O$): Calc'd: C = 70.79, H = 6.02, N = 6.88.

20 Found: C = 70.73, H = 6.05, N = 6.64.

EXAMPLE 53

N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{24}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.2 H_2O$): Calc'd: C = 73.51, H = 6.27, N = 7.15.

25 Found: C = 73.43, H = 6.40, N = 6.96.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-41-

EXAMPLE 54

N,N'-Bis-(4-fluoro-3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{24}H_{22}F_2N_2O_4 \cdot 0.2 H_2O$): Calc'd: C = 64.91, H = 5.09,

5 N = 6.31. Found: C = 64.78, H = 5.09, N = 5.98.

EXAMPLE 55

(3-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-benzoyl)-benzyl-amino)-acetic acid

To a solution of N-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide (3.0g, 10 mmol) in methylene chloride was added 1-hydroxy-benzotriazole monohydrate ("HOBt") (1.35 g, 10 mmol) and ethyl N-benzylglycine (1.94 g, 10 mmol). To this was added 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride ("EDAC") (1.92 g, 10 mmol) and the mix stirred at room temperature for 24 hours. The solution treated with water (150 mL) and the organic phase separated, washed with 10% citric acid (100 mL), saturated sodium bicarbonate (100 mL) and brine (100 mL). The organic phase dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give (3-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-benzoyl)-benzyl-amino)-acetic acid ethyl ester as a solid, 3.69 g. To a solution of this ester (3.6 g, 7.6 mmol) in a mix of water (15 mL), dioxane (60 mL) and ethanol (20 mL) was added sodium hydroxide (0.72 g, 18 mmol). The mixture stirred at 50°C for 24 hours. The solution cooled to room temperature and evaporated at reduced pressure free of solvents. The residue was diluted with water (100 mL) and washed with ether (2 x 50 mL). The ether discarded and the aqueous phase made acidic with 6N HCl. This was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The organic phases washed with brine (100 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated at reduced pressure to give the title compound, 3.41 g. Microanalysis ($C_{25}H_{22}N_2O_6 \cdot 0.3 H_2O$): Calc'd: C = 66.45, H = 5.05, N = 6.20. Found: C = 66.25, H = 5.15, N = 5.99.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-42-

EXAMPLE 56

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic acid) ester

To a solution of N-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide acid (3.0 g, 10 mmol) in DMF (20 mL) was added 4-bromomethylbenzoic acid t-butyl ester (0.77 g, 2.84 mmol) and cesium carbonate (1.14 g, 3.5 mmol). The mixture was warmed to 40°C and stirred for 18 hours. The solution was cooled to room temperature and filtered free of insolubles. The DMF was then evaporated at reduced pressure to give an oil. The oil was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic phase separated and washed successively with water (100 mL) and brine (50 mL). The organic phase dried over magnesium sulfate and evaporated at reduced pressure to give an oil. The oil was purified by MPLC (90 g silica gel column, 9:1 (methylene chloride/ethyl acetate)) to give N-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic acid t-butyl ester) ester as a white solid, 910 mg. This ester (790 mg, 1.61 mmol) was then dissolved in TFA (8 mL) with anisole (175 mg, 1.61 mmol) and stirred at room temperature for 3 hours. The TFA was evaporated at reduced pressure to give a thick oil. The oil was triturated repeatedly with pet ether (3 × 20 mL) to give a white solid which was dried at 65°C for three hours. This gave the title compound 0.671 g. Microanalysis (C₂₄H₁₉NO₇·0.13 H₂O): Calc'd: C = 66.14, H = 4.46, N = 3.21. Found: C = 65.72, H = 4.27, N = 2.99.

EXAMPLE 57

N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19. Microanalysis (C₂₁H₁₇Cl₂N₃O₂·0.4 H₂O): Calc'd: C = 59.84, H = 4.26, N = 9.97. Found: C = 59.86, H = 4.17, N = 9.87.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-43-

EXAMPLE 58

N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-nitro-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{23}H_{21}N_3O_5$): Calc'd: C = 65.86, H = 5.05, N = 10.02. Found:

5 C = 65.96, H = 5.03, N = 9.91.

EXAMPLE 59

4-[[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl]-benzoic acid methyl ester

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

10 Microanalysis ($C_{25}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.25 H_2O$): Calc'd: C = 68.71, H = 5.65, N = 6.41.

Found: C = 68.61, H = 5.78, N = 6.14.

EXAMPLE 60

N-3-Methoxybenzyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic acid) ester

The title compound was synthesized in the same manner as Example 56.

15 Microanalysis ($C_{24}H_{21}NO_6$): Calc'd: C = 68.73, H = 5.05, N = 3.34. Found:

C = 68.93, H = 4.85, N = 3.30.

EXAMPLE 61

4-[[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl]-benzoic acid

The title compound was synthesized from Example 59 by hydrolysis of the methyl ester in the same manner as the second reaction in the synthesis of

20 Example 55. Microanalysis ($C_{24}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.40 H_2O$): Calc'd: C = 67.72,

H = 5.40, N = 6.58. Found: C = 67.68, H = 5.34, N = 6.41.

EXAMPLE 62

N-(3-Amino-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

25 Microanalysis ($C_{23}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.30 H_2O$): Calc'd: C = 69.96, H = 6.02,

N = 10.64. Found: C = 69.96, H = 6.04, N = 10.39.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-44-

EXAMPLE 63

N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(3-nitro-benzyl)-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

Microanalysis ($C_{23}H_{21}N_3O_5 \cdot 0.12 H_2O$): Calc'd: C = 65.52, H = 5.08, N = 9.97.

5 Found: C = 65.82, H = 5.07, N = 9.78.

EXAMPLE 64

4-Ethoxy-N'1, N'3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide

10 Into a flask was placed 4-hydroxy-isophthalic acid (25.46 g) and 200 mL of methanol. Concentrated sulfuric acid (20 mL) was slowly added. The mixture was refluxed for 48 hours; upon cooling a copious white precipitate formed, which was collected by filtration. The white solid obtained was washed with water, then dried under vacuum at 50°C to yield 26.65 g of 4-hydroxy-isophthalic acid dimethyl ester. Iodoethane (3.8 mL, 47.5 mmol) was combined with the ester (5.0 g, 23.8 mmol), powdered cesium carbonate (3.3 g, 23.9 mmol) and anhydrous
15 N,N'-dimethylformamide (40 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated to give a white solid, which was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic phase was further washed with 20 mL of brine, then dried with magnesium sulfate. Concentration yielded a clear oil, which was crystallized by the addition
20 of a small amount of hexanes. The white crystals were collected by filtration and dried under vacuum to yield 5.17 g of 4-ethoxy-isophthalic acid di-methyl ester. This ester (5.10 g, 21.4 mmol) was placed in a mixture of 50% w/w sodium hydroxide (8.73 g) and 50 mL of water. Enough dioxane, about 10 mL, was added to solubilize the solid. The mixture was refluxed until all starting material had
25 been consumed, about 1 hour. The solution was cooled, then acidified with concentrated hydrochloric acid until the pH of the solution was 1. The white precipitate obtained was collected by filtration, rinsed with water, then dried under vacuum overnight to yield 4.49 g of 4-ethoxy-isophthalic acid. This acid (2.0 g, 9.5 mmol) was refluxed in 10 mL of neat thionyl chloride for 3 hours. The excess
30 thionyl chloride was evaporated at reduced pressure to give a white solid, which was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran ("THF"), and evaporated at reduced

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-45-

pressure. Half of the resulting material was combined with 3-methoxy-benzylamine (1.22 mL, 9.5 mmol) triethylamine (2.0 mL, 14.3 mmol) and anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred until all the starting material was consumed, about 3 hours. The THF was evaporated at reduced pressure, and the white residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with water (20 mL), 0.1N hydrochloric acid (20 mL), water (20 mL), and brine (20 mL). The organic phase was dried with magnesium sulfate and concentrated to give a white solid. The solid was recrystallized from hot ethyl acetate and collected by filtration. The solid was dried under vacuum at 40°C to yield 1.56 g of the title compound. MS: $M+1 = 449.2$. Microanalysis ($C_{26}H_{28}N_2O_5$): Calc'd: C = 69.63, H = 6.29, N = 6.25. Found: C = 69.60, H = 6.30, N = 6.16.

EXAMPLE 65

N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide

The title compound was prepared analogously to Example 64. MS: $M+1 = 477.1$. Microanalysis ($C_{26}H_{24}N_2O_7$): Calc'd: C = 65.54, H = 5.08, N = 5.88. Found: C = 65.32, H = 5.16, N = 5.79.

EXAMPLE 66

N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-propoxy-isophthalamide

The title compound was prepared analogously to Example 64. MS: $M+1 = 491.1$. Microanalysis ($C_{27}H_{26}N_2O_7$): Calc'd: C = 66.11, H = 5.34, N = 5.71. Found: C = 65.90, H = 5.30, N = 5.65.

EXAMPLE 67

N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-isopropoxy-isophthalamide

The title compound was prepared analogously to Example 64. MS: $M+1 = 491.2$. Microanalysis ($C_{27}H_{26}N_2O_7 \cdot 0.46 H_2O$): Calc'd: C = 65.02, H = 5.44, N = 5.62. Found: C = 65.02, H = 5.46, N = 5.80.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-46-

EXAMPLE 68

N1,N3-Bis-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide

The title compound was synthesized in the same manner as Example 19.

MS: M+1 = 491.1. Microanalysis (C₂₃H₁₈N₆O₃S₂·0.16 H₂O): Calc'd:

5 C = 55.98, H = 3.74, N = 17.03. Found: C = 55.98, H = 3.70, N = 16.71.

EXAMPLE 69

4-Methoxy-isophthalic acid di-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl ester

The title compound was synthesized in the same manner as Example 3.

MS: M+1 = 493.0. Microanalysis (C₂₃H₁₆N₃O₅S₂·1.18 H₂O): Calc'd:

10 C = 53.77, H = 3.60, N = 10.90. Found: C = 53.42, H = 3.20, N = 10.91.

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

15 The assays measure the amount by which a test compound reduces the hydrolysis of a thiopeptolide substrate caused 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.

20 Thiopeptolide substrates show virtually no decomposition or hydrolysis 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 ("HEPES," pH 7.0), 10 mM CaCl₂, 100 μM
25 thiopeptolide substrate, and 1 mM 5,5'-dithio-bis-(2-nitro-benzoic acid) (DTNB). The thiopeptolide substrate concentration is varied 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
30 thiopeptolide substrate is based on E₄₁₂ = 13600 M⁻¹ cm⁻¹ for the DTNB-

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-47-

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.

- 5 Several representative compounds have been evaluated for their ability to inhibit various matrix metalloproteinase enzymes. Table 1 below presents inhibitory activity for compounds from various classes. In the table, MMP-1FL refers to full length interstitial collagenase; MMP-3CD refers to the catalytic domain of stromelysin-1; MMP-13CD refers to the catalytic domain of
- 10 collagenase-3. Test compounds were evaluated at various concentrations in order to determine their respective IC₅₀ values, the nanomolar ("nM") concentration of compound required to cause a 50% inhibition of the hydrolytic activity of the respective enzyme.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-48-

It should be appreciated that the assay buffer used with MMP-3CD was 50 mM N-morpholinoethanesulfonate ("MES") at pH 6.0 rather than the HEPES buffer at pH 7.0 described above.

TABLE 1

| Example No. | MMP-1FL IC ₅₀ (nM) | MMP-3CD IC ₅₀ (nM) | MMP-13CD IC ₅₀ (nM) |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | >100,000 | 82,000 | 250 |
| 2 | nt | nt | 1100 |
| 3 | >100,000 | >30,000 | 1167 |
| 4 | >100,000 | >100,000 | 900 |
| 5 | >100,000 | >100,000 | 255 |
| 6 | nt | nt | 1500 |
| 7 | >100,000 | 73,000 | 1100 |
| 8 | >100,000 | >100,000 | 2333 |
| 9 | >100,000 | >30,000 | 2300 |
| 10 | 79,000 | 9400 | 5500 |
| 11 | >100,0040 | >30,000 | 7833 |
| 12 | >100,000 | 51,000 | 1075 |
| 13 | >100,000 | >100,000 | 1150 |
| 14 | nt | nt | 660 |
| 15 | >100,000 | >100,000 | 2350 |
| 16 | >100,000 | >30,000 | 1000 |
| 17 | >100,000 | >100,000 | 5650 |
| 18 | >100,000 | 20,000 | 2300 |
| 19 | >100,000 | 69,000 | 330 |
| 20 | >100,000 | >100,000 | 8200 |
| 21 | >100,000 | >100,000 | 9250 |
| 22 | >100,000 | 50,000 | 185 |
| 23 | nt | nt | 200 |

nt = Not tested.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-49-

TABLE 1 (Cont)

| Example No. | MMP-1FL | MMP-3CD | MMP-13CD |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) |
| 24 | >100,000 | >100,000 | 280 |
| 25 | nt | nt | 400 |
| 26 | nt | nt | 430 |
| 27 | nt | nt | 810 |
| 28 | >100,000 | 81,000 | 683 |
| 29 | nt | nt | 1500 |
| 30 | >100,000 | >100,000 | 1350 |
| 31 | >100,000 | >100,000 | 1900 |
| 32 | >100,000 | >100,000 | 1650 |
| 33 | >100,000 | >100,000 | 1800 |
| 34 | >100,000 | >100,000 | 2425 |
| 35 | nt | nt | 3100 |
| 36 | nt | nt | 4400 |
| 37 | >100,000 | >100,000 | 3400 |
| 38 | nt | nt | 5700 |
| 39 | >100,000 | >100,000 | 2740 |
| 40 | >100,000 | nt | 7800 |
| 41 | nt | nt | 8700 |
| 42 | >100,000 | >100,000 | 7250 |
| 43 | >100,000 | >100,000 | 180 |
| 44 | nt | nt | 190 |
| 45 | nt | nt | 4100 |
| 46 | nt | nt | 5200 |
| 47 | >100,000 | >100,000 | 7930 |
| 48 | >100,000 | >100,000 | 1400 |
| 49 | >100,000 | >100,000 | 1500 |
| 50 | >100,000 | >100,000 | 503 |
| 51 | >100,000 | 68,000 | 555 |

nt = Not tested.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-50-

TABLE 1 (Cont)

| Example No. | MMP-1FL | MMP-3CD | MMP-13CD |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) | IC ₅₀ (nM) |
| 52 | >100,000 | 40,000 | 415 |
| 53 | >100,000 | 76,000 | 385 |
| 54 | >100,000 | >100,000 | 930 |
| 55 | >100,000 | >100,000 | 915 |
| 56 | >100,000 | 30,000 | 33 |
| 57 | nt | nt | 2500 |
| 58 | >100,000 | >100,000 | 1135 |
| 59 | >100,000 | 64,000 | 255 |
| 60 | >100,000 | >100,000 | 44 |
| 61 | >100,000 | >100,000 | 77 |
| 62 | >100,000 | >100,000 | 935 |
| 63 | nt | nt | 2100 |
| 64 | >100,000 | >100,000 | 1833 |
| 65 | 51,000 | 20,000 | 493 |
| 66 | >100,000 | 27,000 | 1450 |
| 67 | 71,000 | 30,000 | 3750 |
| 68 | 30,000 | 21,000 | 155 |
| 69 | 30,000 | 30,000 | 370 |

nt = Not tested.

The foregoing data establish that the invention 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 invention compounds are especially useful to treat diseases mediated by the MMP enzymes, and particularly those mediated by MMP-13.

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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-51-

The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I. The active compound generally is present in a concentration of about 5% to about 95% by weight of the formulation.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances 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.

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

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

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-52-

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

The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 1 to 1000 mg, preferably 10 to 100 mg according to the particular

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-53-

application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

5 In therapeutic use as agents to inhibit a matrix metalloproteinase enzyme for the treatment of atherosclerotic plaque rupture, aortic aneurism, heart failure, restenosis, periodontal disease, corneal ulceration, cancer metastasis, tumor angiogenesis, arthritis, or other autoimmune or inflammatory disorders dependent upon breakdown of connective tissue, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at a dose that is effective to inhibit the hydrolytic activity of one or more matrix metalloproteinase enzymes. The initial dosage of about 1 mg/kg to about 100 mg/kg daily will be effective. A daily dose range of about 25 mg/kg to about 75 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is 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. 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 which is effective to treat the particular disease being prevented or controlled.

The following examples illustrate typical formulations provided by the invention.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-54-

FORMULATION EXAMPLE 1

Tablet Formulation

| Ingredient | Amount (mg) |
|-------------------------|-------------|
| Compound of Example 56 | 25 |
| Lactose | 50 |
| Cornstarch (for mix) | 10 |
| Cornstarch (paste) | 10 |
| Magnesium stearate (1%) | 5 |
| Total | 100 |

5 The isophthalic amide of Example 56, 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 atherosclerosis or arthritis.

10

FORMULATION EXAMPLE 2

Preparation for Oral Solution

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

The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the isophthalic ester of Example 4 is dissolved therein. The saccharin, sodium

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-55-

benzoate, flavor, and dye are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water. Each milliliter of syrup contains 4 mg of invention compound.

FORMULATION EXAMPLE 3

5 Parenteral Solution

 In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is suspended 20 g of the compound of Example 30. After suspension is complete, the pH is adjusted to 6.5 with 1N sodium hydroxide, and the volume is made up to 1000 mL with water for injection. The formulation is sterilized, filled
10 into 5.0-mL ampoules each containing 2.0 mL, and sealed under nitrogen.

 As matrix metalloproteinase inhibitors, the compounds of Formula I are useful as agents for the treatment of multiple sclerosis. They are also useful as agents for the treatment of atherosclerotic plaque rupture, restenosis, periodontal disease, corneal ulceration, treatment of burns, decubital ulcers, wound repair,
15 heart failure, cancer metastasis, tumor angiogenesis, arthritis, and other inflammatory disorders dependent upon tissue invasion by leukocytes.

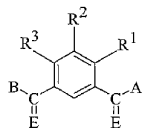
WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-56-
CLAIMS

What is claimed is:

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



I

wherein:

R^1 , R^2 , and R^3 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ;

E is independently O or S;

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

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

n is an integer from 0 to 6;

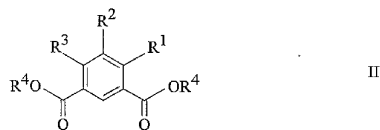
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

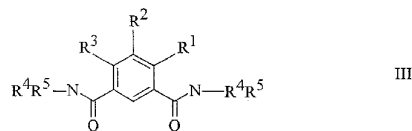
-57-

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



- 5 wherein R¹, R², and R³ independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or CF₃; and
- each R⁴ is independently H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_n aryl, (CH₂)_n cycloalkyl, (CH₂)_n heteroaryl, or R⁴ and R⁵
- 10 when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O, S, or NH, and optionally substituted or unsubstituted;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



- 20 wherein R¹, R², and R³ independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or CF₃;

WO 02/064547

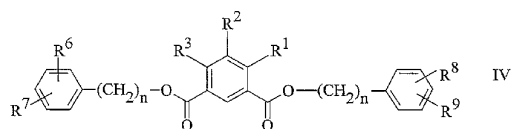
PCT/IB02/00344

-58-

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

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

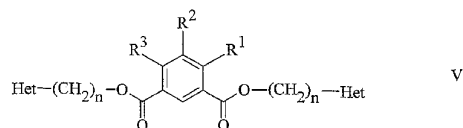


wherein n is 0 to 6;

R^1 , R^2 , and R^3 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 ; and R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 independently are hydrogen, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, nitro, or NH_2 ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



WO 02/064547

PCT/IB02/00344

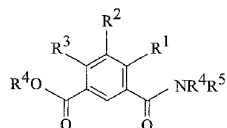
-59-

wherein n is 0 to 6;

R^1 , R^2 , and R^3 independently are hydrogen, halo, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, NO_2 , NR^4R^5 , CN, or CF_3 , and Het is an unsubstituted or substituted heteroaryl group;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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



VI

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein R^1 , R^2 , and R^3 independently are hydrogen, halo, hydroxy,

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

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

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

20 n is an integer from 0 to 6.

7. A compound selected from:

4-Methoxy- N,N' -bis-(4-methoxybenzyl)-isophthalamide;

Isophthalic acid di-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl) methyl ester;

4-Methoxy-isophthalic acid dibenzyl ester;

25 4-Methoxy-isophthalic acid dipyridin-4-ylmethyl ester;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-60-

- Isophthalic acid bis-(4-fluoro-benzyl) ester;
 Isophthalic acid bis-(3-fluoro-benzyl) ester;
 Isophthalic acid bis-(4-methoxy-benzyl) ester;
 Isophthalic acid bis-(3-methoxy-benzyl) ester;
 5 Isophthalic acid bis-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ester;
 N,N'-Bis-(3-fluoro-benzyl)-isophthalamide;
 4-Acetyl-isophthalic acid dibenzyl ester;
 4-Methoxycarbonylmethoxy-isophthalic acid dibenzyl ester;
 N,N'-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide;
 10 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-
 isophthalamide;
 4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-(4-chloro-benzyl)-4-methoxy-
 isophthalamide;
 15 N-Benzyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N'-Benzyl-4-methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 4-Methoxy-N-(4-methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N-(2-phenoxy-ethyl)-
 isophthalamide;
 20 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-
 isophthalamide;
 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N'-furan-2-ylmethyl-isophthalamide;
 N'-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N-(2-ethoxy-ethyl)-4-methoxy-
 isophthalamide;
 25 N,N'-Bis-(3-hydroxymethyl-phenyl)-isophthalamide;
 N-Benzyl-4-methoxy-N'-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
 4-Methoxy-N,N'-bis-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide;
 4-Methoxy-N,N'-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N'-(4-methoxy-benzyl)-
 30 isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-61-

- N-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide,
(4-carboxyphenyl)methyl ester;
4-{{3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino}-methyl}-benzoic
acid;
5 4-Methoxy-isophthalic acid di-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl ester;
4-{{3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino}-methyl}-benzoic acid
methyl ester;
N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-nitro-benzyl)-isophthalamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
10 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;
N-(4-Chloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N-(4-Methoxy-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N,N'-Bis-(4-fluoro-3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
15 4-Ethoxy-N1,N3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;
N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
20 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-isophthalamide;
N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-isopropoxy-isophthalamide;
4-Isopropoxy-N1,N3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N1-Benzyl-4-methoxy-N3-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N3-(4-methoxy-benzyl)-
25 isophthalamide;
N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N3-(2-phenoxy-ethyl)-
isophthalamide;
N1-Benzyl-4-methoxy-N3-(2-phenoxy-ethyl)-isophthalamide;
N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-(4-chloro-benzyl)-4-methoxy-
30 isophthalamide;
N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-
isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-62-

- N3-Benzyl-4-methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-4-methoxy-N1-(2-phenoxy-ethyl)-
 isophthalamide;
 N3-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N1-(2-ethoxy-ethyl)-4-methoxy-
 isophthalamide;
 4-Methoxy-N1-(4-methoxy-benzyl)-N3-pyridin-4-ylmethyl-
 isophthalamide;
 4-Amino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide;
 4-Acetylamino-N1,N3-bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 N1-1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl-N3-pyridin-3-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(4-Chloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(4-Methoxy-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-methyl-benzyl)-isophthalamide;
 N,N'-Bis-(4-fluoro-3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 ({3-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-benzoyl}-benzyl-amino)-
 acetic acid;
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic
 acid) ester;
 N-(3,4-Dichloro-benzyl)-N'-pyridin-4-ylmethyl-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(4-nitro-benzyl)-isophthalamide;
 4-{[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl}-benzoic acid
 methyl ester;
 N-3-methoxybenzyl-isophthalamide(4-hydroxymethyl-benzoic acid) ester;
 4-{[3-(3-Methoxy-benzylcarbamoyl)-benzoylamino]-methyl}-benzoic
 acid;
 N-(3-Amino-benzyl)-N'-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N-(3-Methoxy-benzyl)-N'-(3-nitro-benzyl)-isophthalamide;
 4-Ethoxy-N1,N3-bis-(3-methoxy-benzyl)-isophthalamide;
 N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-ethoxy-isophthalamide;

WO 02/064547

PCT/IB02/00344

-63-

N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-propoxy-isophthalamide;
N1,N3-Bis-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl-4-isopropoxy-isophthalamide;
N1,N3-Bis-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl-4-methoxy-isophthalamide;
and

- 5 4-Methoxy-isophthalic acid di-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl ester.
8. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Claim 1, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, admixed with a pharmaceutically
acceptable carrier, diluent, or excipient.
9. Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
10 thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease
mediated by an MMP-13 enzyme.
10. Use of a compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease
mediated by an MMP-13 enzyme.
- 15 11. Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer; or
Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of
rheumatoid arthritis; or
- 20 Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of
osteoarthritis; or
- 25 Use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt
thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of
congestive heart failure.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064547 A3(51) International Patent Classification: **C07C 235/60**,
A61K 31/166, 31/194, A61P 19/00, 1/00, 9/00, C07D
285/14, C07C 69/92, 69/80, 69/90, C07D 213/30, 317/54,
A61K 31/235, 31/36, 31/433, A61P 35/00Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/00344

(74) Agents: **LUMB, Trevor, J.** et al.: Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8TR (GB).

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

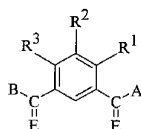
(30) Priority Data:
60/268,736 14 February 2001 (14.02.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Taber Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARVIAN, Nicole**,
Chantel [US/US]; Pfizer Global Research & Develop-
ment, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105 (US). **CONNOR, David, Thomas**
[US/US]; Pfizer Global Research & Development, Ann
Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI
48105 (US). **DYER, Richard, Dennis** [US/US]; Pfizer
Global Research & Development, Ann Arbor Laborato-
ries, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).
JOHNSON, Adam, Richard [US/US]; Pfizer Global
Research & Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **PATT,**
William, Chester [US/US]; Pfizer Global Research &(81) Designated States (national): AI, 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, GI,
GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BI, 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(88) Date of publication of the international search report:
5 December 2002For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/064547 A3

(54) Title: ISOPHTHALIC ACID DERIVATIVES AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Selective MMP-13 inhibitors are isophthalic acid derivatives of the formula (I) wherein: R¹, R², and R³ independently are hydrogen, halo, hydroxy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, NO₂, NR⁴R⁵, CN, or Cl; B is independently O or S; A and B independently are OR⁶ or NR⁴R⁵; each R⁴ and R⁵ independently are H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, (CH₂)_n, aryl, (CH₂)_n, cycloalkyl, (CH₂)_n, heteroaryl, or R⁴ and R⁵ when taken together with the nitrogen to which they are attached complete a 3- to 8-membered ring, optionally containing heteroatom selected from O, S, or N, and optionally substituted or unsubstituted; n is 0 to 6; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds are useful for treating diseases in a mammal that are mediated by MMP enzymes.

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Int. Application No. PCT/IB 02/00344 |
|--|--|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C235/60 A61K31/166 A61K31/194 A61P19/00 A61P1/00 A61P9/00 C07D285/14 C07C69/92 C07C69/80 C07C69/90 C07D213/30 C07D317/54 A61K31/235 A61K31/36 A61K31/433 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 C07C C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, 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. |
| Y | WO 01 05389 A (G.D. SEARLE & CO.) 25 January 2001 (2001-01-25) the whole document --- | 1-11 |
| Y | CHEN J M ET AL: "STRUCTURE-BASED DESIGN OF A NOVEL, POTENT, AND SELECTIVE INHIBITOR FOR MMP-13 UTILIZING NMR SPECTROSCOPY AND COMPUTER-AIDED MOLECULAR DESIGN" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 122, no. 40, - 11 October 2000 (2000-10-11) pages 9648-9654, XP001010185 ISSN: 0002-7863 cited in the application the whole document --- -/- | 1-11 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 **A* inter 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. **Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search: 7 October 2002 | | Date of mailing of the international search report: 16/10/2002 |
| Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.O. 5018 Patentean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer: Beslier, L |

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No. PCT/IB 02/00344 |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P35/00 | | |
| 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) | | |
| 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) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | BOGER, D.L. ET AL: "Identification of a novel class of small-molecule antiangiogenic agents through the screening of combinatorial libraries which function by inhibiting the binding and localization of proteinase MMP2 to integrin.alpha.V.beta.3" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (2001), 123(7), 1280-1288 , 2001 - 26 January 2001 (2001-01-26), XP002215423 (GIVEN PUBLICATION DATE IS FOR INTERNET PUBLICATION) | 1-11 |
| Y | WO 99 05148 A (UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH FOUNDATION) 4 February 1999 (1999-02-04) the whole document | 1-11 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 (see specification) *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 *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 7 October 2002 | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patendlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 940-3016 | | Authorized officer Beslier, L |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Int. no. Application No. PCT/IB 02/00344 |
|---|---|---|
| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | SILLETTI, S. ET AL: "Disruption of matrix metalloproteinase 2 binding to integrin alpha.v.beta.3 by an organic molecule inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA (2001), 98(1), 119-124 , - 2 January 2001 (2001-01-02) XP001115022 the whole document | 1-11 |
| X | MILTON J ET AL: "Biaryl acids: novel non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase types 1 and 2" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 19, 6 October 1998 (1998-10-06), pages 2623-2628, XP004139590 ISSN: 0960-894X table 4, compound 24 | 8 |
| X | JP 05 193260 A (MITSUBISHI PAPER MILLS) 3 August 1993 (1993-08-03) page 3, 3rd formula from above | 7 |

Form PCT/ISA/213 (continuation of second sheet) (July 1999)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/IB 02/00344 |
|--|---|--|
| 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. <input checked="" type="checkbox"/> | Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-6 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. | |
| 2. <input type="checkbox"/> | 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: | |
| 3. <input type="checkbox"/> | 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. <input type="checkbox"/> | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. | |
| 2. <input type="checkbox"/> | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. | |
| 3. <input type="checkbox"/> | 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. <input type="checkbox"/> | 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 | | |
| <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. | | |
| <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. | | |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | | International Application No. PCT/IB 02/00344 | |
|---|---|---------------------|----------------------------------|--|--|
| Information on patent family members | | | | | |
| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
| WO 0105389 | A | 25-01-2001 | AU WO | 6049800 A 0105389 A2 | 05-02-2001 25-01-2001 |
| WO 9905148 | A | 04-02-1999 | AU AU EP WO US US | 739637 B2 8591598 A 1019419 A1 9905148 A1 6096730 A 6160166 A | 18-10-2001 16-02-1999 19-07-2000 04-02-1999 01-08-2000 12-12-2000 |
| JP 5193260 | A | 03-08-1993 | NONE | | |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/4409 | A 6 1 K 31/4409 | 4 H 0 0 6 |
| A 6 1 K 31/444 | A 6 1 K 31/444 | |
| A 6 1 P 9/04 | A 6 1 P 9/04 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/10 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 19/02 | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 19/10 | A 6 1 P 19/10 | |
| A 6 1 P 25/00 | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 29/00 | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 35/00 | |
| C 0 7 C 69/708 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 C 69/732 | C 0 7 C 69/708 | Z |
| C 0 7 C 69/80 | C 0 7 C 69/732 | Z |
| C 0 7 C 69/92 | C 0 7 C 69/80 | Z |
| C 0 7 C 205/57 | C 0 7 C 69/92 | |
| C 0 7 C 229/56 | C 0 7 C 205/57 | |
| C 0 7 C 233/66 | C 0 7 C 229/56 | |
| C 0 7 C 233/67 | C 0 7 C 233/66 | |
| C 0 7 C 235/64 | C 0 7 C 233/67 | |
| C 0 7 D 213/30 | C 0 7 C 235/64 | |
| C 0 7 D 285/14 | C 0 7 D 213/30 | |
| C 0 7 D 317/54 | C 0 7 D 285/14 | |
| C 0 7 D 317/58 | C 0 7 D 317/54 | |
| // C 1 2 N 9/99 | C 0 7 D 317/58 | |
| | C 1 2 N 9/99 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),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,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ニコール・シャンテル・バーヴィアン

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . アンアーバー .
ラボラトリーズ . ファイザー . グローバル . リサーチ . アンド . ディヴェロップメント

(72)発明者 デイヴィッド・トマス・コナー

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . アンアーバー .
ラボラトリーズ . ファイザー . グローバル . リサーチ . アンド . ディヴェロップメント

(72)発明者 リチャード・デニス・ダイアー

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . アンアーバー .
ラボラトリーズ . ファイザー . グローバル . リサーチ . アンド . ディヴェロップメント

(72)発明者 アダム・リチャード・ジョンソン

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . アンアーバー .
ラボラトリーズ . ファイザー . グローバル . リサーチ . アンド . ディヴェロップメント

(72)発明者 ウィリアム・チェスター・パット

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . アンアーバー .
ラボラトリーズ . ファイザー . グローバル . リサーチ . アンド . ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C022 CA02

| | | | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4C036 | AD04 | AD13 | AD27 | AD30 | | | | | | |
| 4C055 | AA01 | BA01 | CA01 | DA17 | DB04 | EA01 | | | | |
| 4C086 | AA01 | AA02 | AA03 | BA13 | BC17 | BC85 | MA01 | MA04 | NA14 | ZA36 |
| | ZA45 | ZA96 | ZA97 | ZB11 | ZB15 | ZB26 | ZC02 | ZC20 | | |
| 4C206 | AA01 | AA02 | AA03 | DA17 | DB15 | GA28 | MA01 | MA04 | NA14 | ZA36 |
| | ZA45 | ZA96 | ZA97 | ZB11 | ZB15 | ZB26 | ZC02 | ZC20 | | |
| 4H006 | AA01 | AA03 | AB22 | AB23 | AB28 | BJ50 | BM71 | BM72 | BN30 | BP30 |
| | BR30 | BU26 | BU46 | BV64 | | | | | | |

【要約の続き】

ル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $(CH_2)_n$ シクロアルキル、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリールであるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素と一緒にいるとき、場合によりO、SまたはNHから選択されるヘテロ原子を包含し、そして場合により置換されているか、または未置換である3 - ないし8 - 員環を完成し；そして
 n は0から6までの整数である]

のイソフタル酸誘導体、またはその薬学的に受容される塩は、選択的MMP - 13阻害剤である。この化合物はMMPで媒介された哺乳動物の病気の治療に有用である。