

## PETITORIO

  
**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**



02 112071 00

**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**  
Radicación: 02112071 00000000 Folios: 153  
Fecha (RMB): 2002-12-10 16:47:05  
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE:**  
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②  
**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse,  
CH-4070 Basle, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

**IDENTIFICACION**C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③  
**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 17.159.681. TP 10.784

④  
**INVENTOR(ES)**  
(72)

Nombre: GABRIEL, Tobias; PECH, Michael y RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa María.

Dirección: Belchenstrasse 23, 79539 Loerrach; 18B Gruenle, 79258 Harthelm y  
Missionsstrasse 33, CH-4055 Basle.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.

⑤  
**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/06541

Fecha: 08-08-2001

Publicación Internacional No. WO 01/96285 A1

Fecha: 20-12-2001

⑥  
**Título (54) "DERIVADOS DE NITRILO BETA-AMINOÁCIDOS"**

⑦  
**Clasificación Internacional (51)** CO7C 255/44 ; A61K 31/277

⑧  
**Prioridad**  
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen  
EP

(32) Fecha  
14-06-00

(31) Número de Solicitud  
00112577,2

⑨  
**Comprobante de Pago No.** 02-77,583

Fecha: Nov 20 de 2002

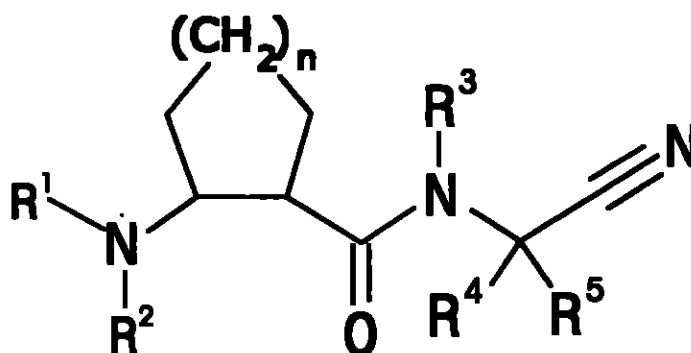
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros informes de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción. y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.697 Bta T.P. 10.784

FIRMA:

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02112071 00000000

Folios: 153

Fecha (AMD): 2002-12-10 16:47:05

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

KIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 77,583  
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2002

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PASO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PASO | FECHA PASO | Vr. PASO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 3139944  | 20/11/2002 | 8,038,400.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 378,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | 378,000.00     |

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

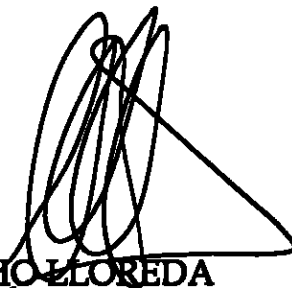
RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

**TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001**  
**DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

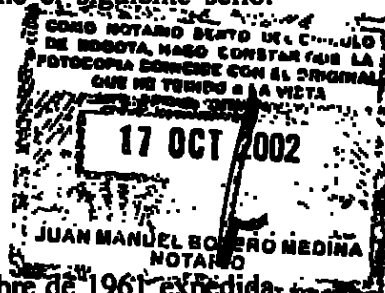
Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

**BEAT BURGIN \* NOTARIUS BASILIENSIS**

No. Prot. Nota. 50/2001



A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

*Angela A. Pujana*  
**ANGELA A. PUJANA**  
 Traductor e Intérprete Oficial  
 Resol. No. 0177 del 91 Minjusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

-----

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

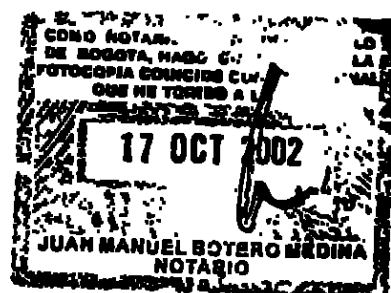
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer



2-11-2001  
17 OCT 2002  
JUAN MANUEL BOYERO MEDINA  
NOTARIO

-----

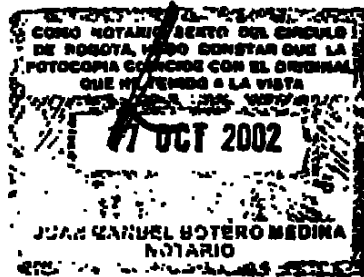
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HENRI  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
Reproducción No Suja Injusticia

PRESENCIA DE LAS ACCIONES  
EXISTENTES  
421808  
NOTA FOLIA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPLEA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2002 APR 25 P. 08  
DE LAS ACCIONES  
SANTAE DE BOGOTA D.C.



Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes; declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czekay  
Assistant Manager

Dr. W. Spoden  
Holder of  
Procuration



Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

*[Handwritten signature]*

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América  
Estado de {ss  
Condado de

A los días del mes de de 20  
compareció personalmente ante mí, Notario  
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta  
que es/son la persona descrita y firmante del  
documento que precede, declarando ante mí que  
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él  
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America  
State of {ss  
County of

On this day of , 20 , personally  
appeared before me, a Notary Public, in and for the  
above mentioned county,

to me known to be the person described in and  
who executed the foregoing document, and who duly  
acknowledged to me that executed same for the  
uses and purposes therein expressed.

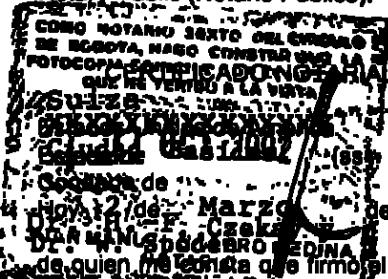
CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América  
Estado de {ss  
Condado de

A los días del mes de de 20  
compareció personalmente ante  
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta  
que es/son la persona descrita y firmante del  
documento que precede, declarando ante mí que  
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él  
se expresan.

Notary Public (Notario Público).



(SOCIEDAD)

Hoy, 2 de Marzo de 2001, comparecieron  
Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que

Jackson Asistentes de Gerencia  
de F.Hoffmann-La  
Roche AG la compañía nombrada en  
el documento, que antecede, una sociedad  
debidamente organizada y existente conforme a las  
leyes del Estado de Suiza, Estados Unidos de  
América, domiciliada en la ciudad de  
Basilea, Suiza, y legalmente constituida para un período de  
duración que aún no ha terminado; que el declarante  
está autorizado por dicha Compañía para conferir  
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal  
poder, en nombre y en representación de la  
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que  
el objeto para el cual se confiere este instrumento  
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de .  
Basilea, Suiza, fecha Jun. 15/89,  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado, la declaración juramentada es  
prueba suficiente de la veracidad de lo que ella  
versa son ciertos y veraces, y así lo atestigo de fe.



Not. Pub. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America  
State of {ss  
County of

On this day of , 20 , personally  
appeared before me, a Notary Public, in and for the  
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who  
executed the foregoing document, and who duly  
acknowledged to me that executed same for the  
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland  
State of Basle- {ss  
County of City

On this 2nd day of March , 2001,  
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden  
came

to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that they are the  
Manager and Holder of they are Assistant  
Production of F.Hoffmann-La  
Roche AG

, the company named  
within, a Corporation organized and existing under  
the laws of the State of Switzerland, United States of  
America, domiciled at the City of Basel, Switzerland  
Switzerland, and legally constituted for a  
period of tenure not yet expired; that the deponent is  
authorized by said Company to confer this power of  
attorney; that the seal affixed hereunto by the  
deponent in the name and on behalf of said  
Corporation is the corporate seal thereof; and that the  
purpose for which this instrument is granted is  
included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-  
land, City, State of Basle, under date of  
15th day of June 1989, and hereby  
certifies that under the laws of said State the  
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the  
facts therein contained are true, which he attests.

*H F Czekay*

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. in

B. B. B.

3. in seiner Eigenschaft als CH. B.

4. sie ist versehen mit dem Stempel des des

Res. Nr. -7. Mär.

5. in Basel (Bâle)

h. un.

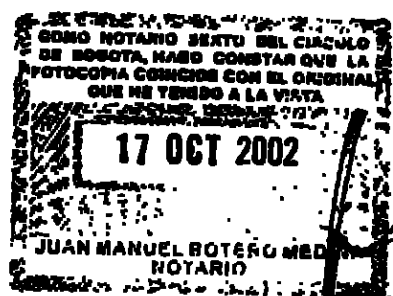
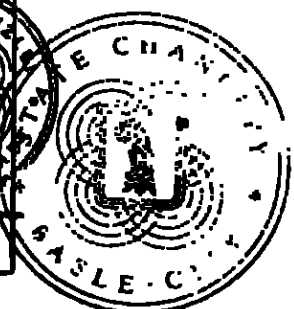
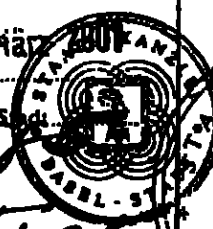
7. durch die Staat. Kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2725/3

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heldi F. F.



| Expediente No |                            | 02112071       | No de Follo |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de Unidades |             |
| 1             | CD                         |                |             |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA <b>X</b>   |                |             |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

**Observaciones:** Ark Final Sin contenido

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 01/06541

## A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 CO7C255/44 CO7C255/29 CO7C271/24 CO7C311/20 CO7D317/60  
CO7D307/85 CO7D333/32 A61K31/277 A61K31/36 A61K31/343  
A61K31/381 A61P19/10 A61P9/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 CO7C CO7D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                             | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | WO 99 24460 A (NOVARTIS)<br>20 de Mayo de 1999 (1999-05-20)<br>página 1, línea 5 - línea 12; reivindicaciones; ejemplos<br>38-67 | 1,25-27<br>33-37                  |
| A           | WO 98 03540 A (A. MENARINI INDUSTRIE<br>FARMACEUTICHE RIUNITE)<br>29 de Enero de 1998 (1998-01-29)<br>reivindicaciones           | 1,25-27,<br>33-37                 |

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

\* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

20 de Septiembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/09/ 2001

Nombre y dirección de correo de ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Zervas, B

**INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210**

**Continuación de la Casilla I.2**

**Reivindicaciones Nos.: 38**

**El alcance de la reivindicación 38 es tan poco clara (Artículo 6 PCT) que una búsqueda significativa con respecto a esta reivindicación es imposible.**

**Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto a las cuales no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son modificadas o no siguiendo recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.**

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 01/06541

| Documento de patente citados<br>en el informe de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia<br>de patentes                                                                                                                             | Fecha de publicación                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9924460 A                                              | 20-05-1999           | AU 1487399 A<br>BR 9813197 A<br>CN 1278244 T<br>WO 9924460 A2<br>EP 1028942 A2<br>NO 20002320 A<br>PL 340819 A1<br>SK 6572000 A3<br>TR 200001189 T2<br>ZA 9810073 A | 31-05-1999<br>29-08-2000<br>27-12-2000<br>20-05-1999<br>23-08-2000<br>04-07-2000<br>26-02-2001<br>09-10-2000<br>21-09-2000<br>05-05-1999 |
| WO 9803540 A                                              | 29-01-1998           | IT MI961512 A1<br>AU 3543797 A<br>WO 9803540 A2                                                                                                                     | 19-01-1998<br>10-02-1998<br>29-01-1998                                                                                                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/06541

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C255/44 C07C255/29 C07C271/24 C07C311/20 C07D317/60  
C07D307/85 C07D333/32 A61K31/277 A61K31/36 A61K31/343  
A61K31/381 A61P19/10 A61P9/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 99 24460 A (NOVARTIS)<br>20 May 1999 (1999-05-20)<br>page 1, line 5 - line 12; claims; examples<br>38-67 | 1, 25-27,<br>33-37    |
| A          | WO 98 03540 A (A. MENARINI INDUSTRIE<br>FARMACEUTICHE RIUNITE)<br>29 January 1998 (1998-01-29)<br>claims    | 1, 25-27,<br>33-37    |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 September 2001

Date of mailing of the international search report

27/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 38

The scope of claim 38 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful search is impossible with regard to this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 01/06541

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9924460                                | A | 20-05-1999          | AU 1487399 A               | 31-05-1999          |
|                                           |   |                     | BR 9813197 A               | 29-08-2000          |
|                                           |   |                     | CN 1278244 T               | 27-12-2000          |
|                                           |   |                     | WO 9924460 A2              | 20-05-1999          |
|                                           |   |                     | EP 1028942 A2              | 23-08-2000          |
|                                           |   |                     | NO 20002320 A              | 04-07-2000          |
|                                           |   |                     | PL 340819 A1               | 26-02-2001          |
|                                           |   |                     | SK 6572000 A3              | 09-10-2000          |
|                                           |   |                     | TR 200001189 T2            | 21-09-2000          |
|                                           |   |                     | ZA 9810073 A               | 05-05-1999          |
| WO 9803540                                | A | 29-01-1998          | IT MI961512 A1             | 19-01-1998          |
|                                           |   |                     | AU 3543797 A               | 10-02-1998          |
|                                           |   |                     | WO 9803540 A2              | 29-01-1998          |

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación  
20 de Diciembre de 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 01/96285 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 255/44,  
255/29, 271/24, 311/20, C07D 317/60, 307/85, 333/32,  
A61K 31/277, 31/36, 31/343, 31/381, A61P 19/10, 9/00

(74) Agente: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle  
(CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/06541

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 8 de 2001  
(08.06.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
00112577,2 Junio 14 de 2000 (14.06.2000) EP

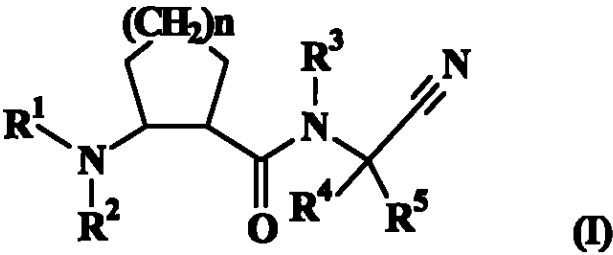
Publicado:  
— con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas  
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada  
edición regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores: GABRIEL, Tobias; Belchenstrasse 23, 79539  
Loerrach (DE). PECH, Michael; 18B Gruenle, 79258  
Hartheim (DE). RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa  
María; Misionesstrasse 33, CH-4055 Basle (CH).

(54) Título: "DERIVADOS DE NITRILO BETA-AMINOÁCIDOS"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n son tal como se definen en la descripción y reivindicaciones y las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con cistein proteasas tales osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aórtica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias.

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/96285 A1

(51) International Patent Classification: C07C 255/44,  
255/29, 271/24, 311/20, C07D 317/60, 307/85, 333/32,  
A61K 31/277, 31/36, 31/343, 31/381, A61P 19/10, 9/00

(74) Agent: WITTE, Habert, 124 Grenzacherstrasse,  
CH-4070 Basle (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP01/06541

(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK,  
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, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA,  
UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 8 June 2001 (08.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:  
00112577.2 14 June 2000 (14.06.2000) EP

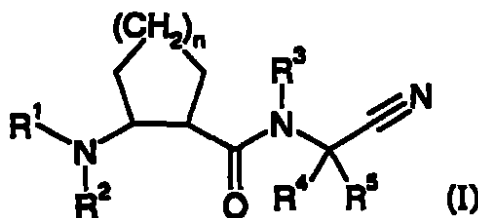
(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Published:  
— with international search report

(72) Inventors: GABRIEL, Tobias; Belchenstrasse 23, 79539  
Loerrach (DE). PECH, Michael; 18B Grunle, 79258  
Hartheim (DE). RODRIGUEZ SARMIENTO, Rosa  
Maria; Missionsstrasse 33, CH-4055 Basle (CH).

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

(54) Title: BETA-AMINO ACID NITRILE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention relates to compound of formula (I) wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and n are as defined in the description and claims and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, unstable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cy-

topathy and respiratory disease.

20  
17

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                   |                                                                                                                                  |                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br><b>CASO 20686</b>                              | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416) |                                                       |
| Solicitud Internacional No.<br><b>PCT/EP01/06541</b>                                              | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br><b>08/06/2001</b>                                                               | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br><b>14/06/2000</b> |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br><b>CO7C255/44</b> |                                                                                                                                  |                                                       |
| Solicitante<br><b>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG</b>                                                     |                                                                                                                                  |                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).</p> <p>Estos anexos constan de un total de páginas.</p>                                                                                                                                                                   |                                                                                    |
| <p>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Bases del Reporte</p> <p>II <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</p> |                                                                                    |
| Fecha de presentación de la demanda<br><b>05/12/2001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Fecha de terminación de este reporte<br><b>20.08.2002</b>                          |
| Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:<br>Oficina de Patentes Europea-PB 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas<br>Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Funcionario autorizado<br><br><b>Zervas, B</b><br><br>Teléfono No. +31 70 340 3667 |

**I. Bases del Reporte**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-78 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-38 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).  
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).  
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.  
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.  
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.  
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.  
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.  
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción,            páginas:  
☐ las reivindicaciones, Nos.:  
☐ los dibujos,            páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 38.

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 38 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*): ver hoja separada
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 38.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

**V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

|                               |     |                               |
|-------------------------------|-----|-------------------------------|
| Novedad (N)                   | Si: | Reivindicaciones 1-37         |
|                               | No: | Reivindicaciones              |
| Paso inventivo (IS)           | Si: | Reivindicaciones 1-37         |
|                               | No: | Reivindicaciones              |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones 1-32, 35, 36 |

No:   Reivindicaciones 33, 34, 37 (ver hoja separada)

- 2. Citaciones y explicaciones  
Ver hoja separada

**Re Item III**

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

El alcance de la reivindicación 38 presente es tan poco clara (Artículo 6 PCT) que un examen significativo con respecto a esta reivindicación es imposible.

Adicionalmente el reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido para la reivindicación 38.

**Re Item V**

Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 99 24460 A

**1. Novedad**

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, los compuestos de la fórmula general (1a) de acuerdo con la reivindicación 25, los compuestos de fórmula general (1b) de acuerdo con la reivindicación 26, los compuestos de fórmula general (1c) de acuerdo con la reivindicación 27, y los compuestos de acuerdo con la fórmula general (IV) de acuerdo con la reivindicación 32 de la presente solicitud no son revelados por el estado de la técnica anterior. La materia-objeto de las reivindicaciones 1-37 es por lo tanto novedosa y la presente solicitud satisface el criterio como ha sido expuesto en el Artículo 33(2) PCT.

**2. Nivel Inventivo**

La presente solicitud satisface el criterio como ha sido expuesto en el Artículo 33(3) PCT, debido a que la materia-objeto de las reivindicaciones 1-37 es considerada como inventiva.

Con respecto a D1, el documento más cercano del estado de la técnica anterior, el problema contemplado con la presente solicitud puede ser definido como la provisión de compuestos adicionales, los cuales inhiben las cisteína proteasas, especialmente la cathepsina K.

Para solucionar este problema, el solicitante proporciona los compuestos de las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27. Dado que la técnica anterior no revela o sugiere compuestos similares como inhibidores de las cisteína proteasas y/o cathepsina k, los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 25, 26 y 27 son considerados como inventivos.

Dado que los compuestos en sí mismos son considerados como inventivos, los procesos para su preparación (reivindicación 30) y los productos intermedios (reivindicación 32) son también considerados inventivos.

### **3. Aplicación Industrial**

Las reivindicaciones 33, 34 y 37 relacionan materia-objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, ningún examen ha sido formulado con respecto a la aplicación industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 33, 34 y 37 sobre la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad además puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>Case 20686</b>                                        | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/EP01/06541</b>                                            | International filing date (day/month/year)<br><b>08/06/2001</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>14/06/2000</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>C07C255/44</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG</b>                                                       |                                                                                                                               |                                                     |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

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

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>05/12/2001</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         | Date of completion of this report<br><b>20.08.2002</b>                                                                                                           |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5816 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016 | Authorized officer<br><b>Zervas, B</b><br>Telephone No. +31 70 340 3887<br> |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/06541

**I. Basis of the report**

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

Description, pages:

1-78 as originally filed

Claims, No.:

1-38 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/06541

*(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire International application.
- ☒ claims Nos. 38.

because:

- ☐ the said International application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*Indicate particular elements below*) or said claims Nos. 38 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):  
**see separate sheet**
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 38.

2. A meaningful International preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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

1. Statement

|                               |      |        |              |
|-------------------------------|------|--------|--------------|
| Novelty (N)                   | Yes: | Claims | 1-37         |
|                               | No:  | Claims |              |
| Inventive step (IS)           | Yes: | Claims | 1-37         |
|                               | No:  | Claims |              |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-32, 35, 36 |

29  
26

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/06541

---

No:    Claims   33, 34, 37 (see Separate Sheet)

2. Citations and explanations  
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/06541

**Re Item III**

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

The scope of present claim 38 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful examination is impossible with regard to this claim.

Furthermore the international search report has not been established for claim 38.

**Re Item V**

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

Reference is made to the following document:

D1: WO 99 24460 A

**1. Novelty**

The compounds of the general formula (I) according to claim 1, the compounds of the general formula (1a) according to claim 25, the compounds of the general formula (1b) according to claim 26, the compounds of the general formula (1c) according to claim 27, and the compounds according to the general formula (IV) according to claim 32 of present application are not disclosed in the prior art. The subject-matter of claims 1-37 is thus novel and the present application satisfies the criterion as set forth in Article 33(2)PCT.

**2. Inventive Step**

The present application satisfies the criterion as set forth in Article 33(3)PCT, because the subject-matter of claims 1-37 is regarded as inventive.

In view of the closest prior art document D1, the problem underlying the present application can be defined as providing further compounds, which inhibit cysteine proteases, especially cathepsin K.

To solve this problem the Applicant provides the compounds of claims 1, 25, 26 and 27. Since the prior art neither discloses or suggests similar compounds as inhibitors of cysteine proteases and/or cathepsin K, the compounds according to claims 1, 25, 26 and 27 are regarded as inventive.

Since the compounds themselves are regarded as inventive, the process for their preparation (claim 30) and the intermediates (claim 32) are also regarded as inventive.

### **3. Industrial Applicability**

Claims 33, 34 and 37 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no examination has been formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claims 33, 34 and 37 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

## **ANEX EXPLICATIV DE MODIFICACIONES A LA DESCRIPCIÓN**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que la descripción tal como fue presentada originalmente en Fase Internacional ha sido modificada.

Dichas modificaciones comprenden:

1. En la página 17, línea 17, y en la página 73, ejemplo 88, se ha reemplazado el compuesto **"trans-N-(2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]carbamoil)-ciclohexil)-4-fluoro-benzamida"** por el compuesto correcto **"(2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]carbamoil)-ciclohexil)-amida del ácido trans-quinoxalina-2-carboxílico"**. Esta modificación obedece a la corrección de un error de transcripción en la preparación de la solicitud en Fase Internacional.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que dado que ningún otro compuesto podría formarse a partir los materiales de partida mencionados, para una persona versada en la materia, deberá ser obvio que ningún otro compuesto diferente al modificado podría haber sido aplicado.

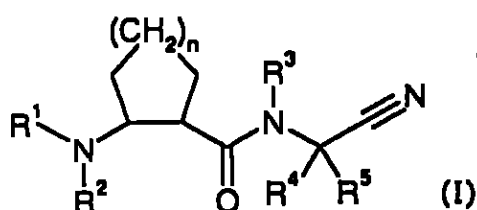
2. En la página 38, última línea, se ha reemplazado la referencia incorrecta **"WO 98/0354"** por la referencia correcta **"WO 98/03540"**. Esta modificación obedece a un error tipográfico obvio.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

## DERIVADOS DE NITRILO BETA-AMINOÁCIDOS

### RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

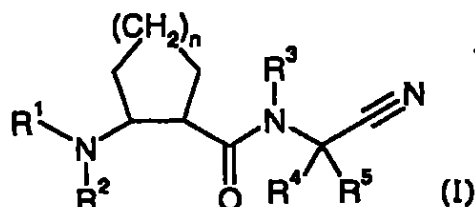
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n son tal como se definen en la descripción y reivindicaciones y las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aórtica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias.

**DERIVADOS DE NITRILLO BETA-AMINOÁCIDOS**

La presente invención se refiere a nuevos derivados nitrilo beta-aminoácidos, su elaboración y su utilidad como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados nitrilo beta-aminoácidos de fórmula general (I)



en donde

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, arilo, -CO-R<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en donde

R<sub>a</sub> representa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alcoxi inferior, cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, o heteroaril-alcoxi inferior,

R<sub>b</sub> representa arilo, aril-alquilo inferior, o heteroarilo

R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior

R<sub>3</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior

R<sub>4</sub> representa hidrógeno o alquilo inferior

R<sub>5</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, o arilo

n es 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las cisteín proteasas se ha visto que son mediadores lisosomales de la degradación de proteínas terminales. La mayoría de los miembros descubiertos recientemente de esta clase de enzimas, no obstante, son proteasas reguladas con expresión limitada en los tejidos, que las implica en papeles específicos en fisiología celular, permitiendo así una dirección específica de estas actividades sin interferir con la degradación de proteínas lisosomal general. El desarrollo de inhibidores de cisteín proteasas obliga a proporcionar nuevos fármacos para inmunidad modificada, osteoporosis, neurodegeneración, inflamación crónica, cáncer y malaria (*Brömme, Drug News Perspect 1999, 12(2), 73-82; Chapman et al., Annu. Rev. Phys. 1997, 59, 63-88*).

Las cisteín proteasas se pueden agrupar en dos superfamilias: la familia de las enzimas relacionadas con la enzima convertora de interleucina 1 $\beta$  (ICE), y la superfamilia papaína de las cisteín proteasas. Actualmente existen al menos 12 proteasas humanas de la familia papaína de cuyas secuencias se han obtenido (catepsina B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) y bleomicin hidrolasa). La catepsina K fue la que se descubrió primero como un cADN prominente en osteoclastos de conejo y se refieren como a OC-2 (Tezuka et al., *J. Biol. Chem. 1994, 269, 1106-1109*). Observaciones recientes indican que la catepsina K es la elastasa más potente en mamíferos descubierta hasta ahora. La catepsina K, así como las catepsinas S y L, son también potentes colagenasas y gelatinasas. Los macrófagos que aparecen son capaces de movilizar las proteasas activas de los compartimientos edosomales y/o lisosomales hasta la superficie celular en circunstancias especiales. En este caso, la zona terfacial sustrato/superficie celular se convierte en un compartimento del que se excluyen los inhibidores endógenos y se puede ver como una extensión fisiológica del lisosoma. Este tipo de fisiología es un rasgo innato de los osteoclastos, un macrófago del hueso, y también puede ser aprovechado por otros macrófagos o células en el contexto de

la inflamación. La abundancia de catepsina K en osteoclastos nos lleva a sugerir que la catepsina K juega un papel importante en la resorción ósea. Hay estudios que revelan que la catepsina K es la cisteín proteasa predominante en los osteoclastos y se expresa específicamente en los osteoclastos humanos. Se ha mostrado una correlación entre la inhibición de la actividad cisteín proteasa y la resorción ósea (Lerner et al., *J. Bone Min. Res.* 1992, 7, 433; Everts et al., *J. Cell. Physiol.* 1992, 150, 221). La catepsina K se ha detectado en los fibroblastos sinoviales de pacientes RA, así como en condrocitos hipertróficos de ratón (Humei et al., *J. Rheumatol.* 1998, 25(10), 1887-1894). Ambos resultados indican un resultado directo de la catepsina K en la erosión del cartílago. P. Libby (Libby et al., *J. Clin. Invest.* 1998, 102(3), 576-583) informa que las arterias normales no contienen o contienen muy poca catepsina K o S mientras que los macrófagos en el ateroma contienen abundantes catepsinas K y S inmunoreactivas. La mayoría de la actividad elastolítica de los extractos de tejido asociados con el ateroma humano comparados con la de las arterias no ateroscleróticas se podría inhibir con E64, un inhibidor de cisteín proteasa no selectivo.

La progresión del tumor y metástasis se caracterizan por la invasión de los tumores en los tejidos adyacentes así como la disociación de células cancerígenas de los tumores primarios y la infiltración de células metastáticas en órganos. Estos procesos se asocian con la degradación de las proteínas de la matriz extracelular y de esa manera requiere actividad proteolítica. La catepsina K se ha identificado en tumores de mama primarios, así como en metástasis ósea derivada de cáncer de mama (Littlewood-Evans et al., *Cancer Res.* 1997, 57, 5386-5390).

Las diferentes clases de compuestos, tales como aldehidos, compuestos  $\alpha$ -cetocarbonilo, halometil cetonas, diazometil cetonas, (áciloxi)metil cetonas, sales cetometilsulfonil, compuestos epoxi succinilo, vinil sulfonas, aminocetonas, e

hidrazidas se han identificado como inhibidores de cisteín proteasa (Schirmeister et al., *Chem. Rev.* 1997, 97, 133-171; Veber et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 14249-14254). Los defectos de estos compuestos incluyen selectividad, pobre solubilidad, rápida desaparición del plasma y citotoxicidad. Por consiguiente hay una necesidad de nuevos inhibidores útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de proteasas, especialmente cisteín proteasas, incluyendo las catepsinas, especialmente la catepsina K.

Los derivados nitrilo beta-aminoácido de la presente invención tienen actividad inhibitoria en las cisteín proteasas, más específicamente en las cisteín proteasas de la superfamilia papaína, aún más específicamente en las cisteín proteasas de la familia de catepsinas, más particularmente en la catepsina K. Se encontró sorprendentemente que el efecto inhibitorio de la catepsina K es selectivo respecto otras catepsinas. Mientras que los compuestos de fórmula general (I) inhiben la catepsina K muy eficientemente, la inhibición de otros inhibidores de proteasas tal como catepsina S, catepsina L y catepsina B es más débil. Por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula general (I) son útiles para la inhibición específica de la catepsina K. Se pueden usar para el tratamiento de trastornos que están asociados con las cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortina abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. Consecuentemente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como

osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortina abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias, cuyos métodos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (I) a un humano o un animal. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas a cisteína proteasas. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario las siguientes definiciones están a modo de ilustración y definen el significado y envergadura de varios términos usados aquí para definir la invención.

En esta memoria descriptiva el término "inferior" se usa para indicar un grupo consistente en uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

El término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono. Los grupos alquilo se pueden sustituir p. ej. con átomos de halógenos.

El término "alquilo inferior" se refiere a radicales alquilo monovalentes lineales o ramificados de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno

a cuatro átomos de carbono. Además, este término se ejemplifica con radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos monovalentes de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

El termino "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos flúor, cloro y bromo y más preferidos aún cloro y bromo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo  $R'-O-$ , en donde  $R'$  es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo  $E'-O-$ , en donde  $R'$  es un alquilo inferior.

El término "alquenilo" es por si mismo o en combinación con otros grupos, un residuo hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que contiene un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de C. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que contiene un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo que puede estar mono- o multi-sustituido opcionalmente con alquilo, halógeno, hidroxilo, nitro, alcoxi, alquilcarbonilo, arilo, ariloxi, o aril-alcoxi. Los sustituyentes preferidos son alquilo inferior, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior-carbonilo, fenilo, fenoxi, aril-alquilo inferior, y aril-alcoxi inferior. Los sustituyentes más preferidos son hidroxilo, metilo, cloro, bromo, y metoxi. El término arilo además se refiere a un grupo fenilo sustituido que es el grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

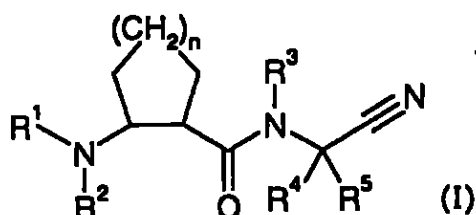
El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5-6 miembros que puede contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, siendo preferido con furilo y tieniló. El término "heteroarilo" además se refiere a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden 2 anillos de 5 ó

6 miembros, en que uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como p. ej. benzo[1,2,5]oxadiazol o benzofuranilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución tal como se ha descrito anteriormente en relación con el término "arilo".

El termino "sales farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no sean tóxicos para organismos vivos.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca los ésteres de los compuestos de fórmula (I), en que los grupos hidroxí se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



R<sup>1</sup> representa hidrógeno, arilo, -CO-R<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> representa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alcoxi inferior, cicloalquiloxi, arilo, ariloxi aril-alquilo inferior, aril-

alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, o heteroaril-alcoxi inferior,  $R^b$  representa arilo, aril-alquilo inferior, o heteroarilo

$R^2$  representa hidrógeno o alquilo inferior

$R^3$  representa hidrógeno o alquilo inferior

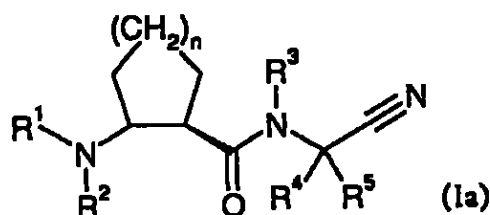
$R^4$  representa hidrógeno o alquilo inferior

$R^5$  representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, o arilo,

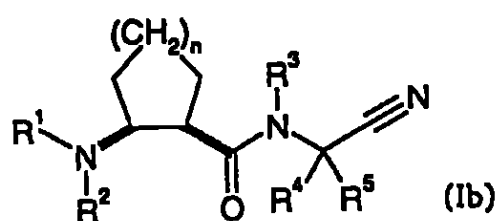
$n$  es 1 ó 2,

y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

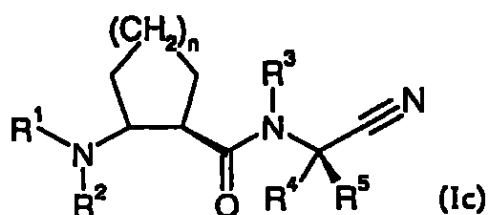
Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos 2 átomos de carbono asimétricos y puede estar óptimamente en forma de enantiómeros puros o racematos. La invención abarca todas estas formas. Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ia)



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  tienen el significado dado anteriormente y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de fórmula (Ia) significan los compuestos trans- así como los cis-. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos cis- de fórmula (Ib)



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  tienen el significado dado anteriormente y las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ic).



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  tienen el significado dado anteriormente y las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula (Ic) abarcan tanto los compuestos trans como los cis.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en que  $n$  es 2. También se prefieren los compuestos de fórmula (I) en que  $R^2$ ,  $R^3$ , y/o  $R^4$  representan hidrógeno. Otra realización preferida se refiere a los compuestos de fórmula (I) en que  $R^5$  es arilo, particularmente aquellos compuestos en que  $R^5$  es fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior-carbonilo, o en que  $R^5$  es benzo[1,3]dioxilo. Además, también se prefieren los compuestos de fórmula general (I) en que  $R^5$  representa fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxi, metilo, acetoxi, cloro o bromo, o en donde  $R^5$  es benzo[1,3]dioxilo siendo especialmente preferidos con

fenilo, 3-hidroxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde  $R^5$  es hidrógeno. Además los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde  $R^5$  es cicloalquilo, más preferiblemente ciclopropilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en que  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es tal como se ha definido antes. Los compuestos de fórmula (I) en que  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, ariloxi, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, o heteroaril-alcoxi inferior son especialmente preferidos. Otra realización preferida es la de los compuestos de fórmula (I) en que  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es fenilo, sustituido opcionalmente con fenilo, ciano, y/o flúor, o  $R^a$  es benciloxi sustituido opcionalmente con metilo, cloro, flúor, metoxi, nitro, y/o  $CF_3$ , o  $R^a$  es fenilvinileno, tiofenil-metilen-oxi, ciclopentiloxi, tiofenil-etilen-oxi, naftiloxi, tiofenil-trimetilen-oxi o fenoxi. Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es benciloxilo, fenilvinileno, tiofen-2-il-metilen-oxi o tiofen-3-il-metilen-oxi. Otra realización preferida se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$  representa  $-SO_2-R^b$  y  $R^b$  es tal como se ha definido anteriormente. Preferiblemente  $R^b$  representa fenilo sustituido opcionalmente con cloro, ciano y/o metilcarbonilamino, o  $R^b$  es bencilo o benzo[1,2,5]oxadiazol. Más preferiblemente,  $R^b$  representa 4-cloro-fenilo. Otra realización preferida se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde  $R^1$  representa fenilo sustituido opcionalmente con etoxi. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es bencilo sustituido opcionalmente con cloro, o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior, ó ciano, preferiblemente aquellos en donde  $R^a$  es 4-etil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo,

4-terc-butil-fenilo, o 4-cloro-bencilo. Además los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde  $R^1$  representa  $-CO-R^a$  y  $R^a$  es heteroarilo, preferiblemente aquellos en que  $R^a$  es 5-metoxi-benzofuran-2-ilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos que se seleccionan del grupo consistente en

Ester bencilico del ácido (1R, 2R), (2-((S)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido (R)- {2-[(S) - (ciano-fenil-metil)- (R) -carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido sin- {2-[(S) - (ciano-fenil-metil)- carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis- (2-[(R)-y (S)- [ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido trans- {2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis- (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido (2-[[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico (1-cis-racémico),

Ester bencílico del ácido cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-m-tolil-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester tiofen-3-ilmetílico del ácido (2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-(2-{(R)- y (S)-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis- (2-{(R)- y (S)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-(2-{(R)- y (S)- [(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-{2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido trans- (2-{[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis- (2-{(R)- y (S)-[(4-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester ciclopentílico del ácido cis-(2-{[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-tiofen-2-il-etílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-metil-bencílico trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester 2-cloro-bencílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-(2-{(R)- y (S)-[(4-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 4-fluoro-bencílico del ácido (2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester naftalen-2-ílico del ácido cis-{2-{(R)- y (S)- (ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-{2-{(R)- y (S)-(ciano-naftalen-2-il-metil)-carbamoil}-ciclohexil}-carbámico,

Ester 3-tiofen-2-il-propílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-ciano-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido trans-(2-{[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 4-(R)- y (S)-[(2-benciloxicarbonilamino-ciclohexan-carbonil)-amino]-ciano-metil]-fenílico del ácido cis-acético,

Ester bencílico del ácido trans-{2-{[ciano-fenil-metil]-carbamoil}-ciclohexil}-carbámico,

cis-N-(2-{[(R) y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-benzamida,

Ester bencílico del ácido trans-(2-{[(3-bromo-4-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-{2-{(R)- y (S)-(ciano-naftalen-1-il-metil)-carbamoil}-ciclohexil}-carbámico,

Ester metoxi-bencílico del ácido trans- (2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido (1R,2R)-(2-{(R)- [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester trans-(2-{[(3-bromo-4-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido trans-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

Ester 3-cloro-bencílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3-metil-bencílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

(2-{[(R)- y (S)- ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-bifenil-4-carboxílico,

Ester fenílico del ácido cis-{2-{(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil}-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-acetilamino-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

cis-N-{2-{(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil}-benzamida,

Ester 3-metoxi-bencílico del ácido trans-(2-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester 4-metil-bencílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-{2-{(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil}-ciclohexil}-carbámico,

trans-4-ciano-N-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-benzamida,

Ester 4-metoxi-bencílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-ciclopentil-propionilamino)-ciclohexan-carboxílico,

Ester bencilico del ácido (2-{{ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil}-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico (1 cis-racémico),

Ester 4-nitro-bencilico del ácido cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

Ester 4-nitro-bencilico del ácido cis-(2-{{[(R)- y (S)- ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionilamino)-ciclohexancarboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(ciclopropancarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico,

Ester ciclopentílico del ácido cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

Ester p-tolil-propílico del ácido trans-(2-{{ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil}-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-[2-((R)- y (S)-1-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetil-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del. ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetilamino]-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(2-fenilsulfanil-acetilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester 3-(4-cloro-fenil)-propílico del ácido trans-(2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(2-fenilsulfanil-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

trans-N-(2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-4-fluoro-benzamida,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

(ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionilamino)-ciclohexancarboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-fenilacetilamino-ciclohexancarboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(2-fenilsulfanil-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido cis-[2-((R)- y (S)-1-ciano-hexilcarbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

(2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-amida del ácido trans-isoxazol-5-carboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-ciclohexilcarbonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester 4-trifluormetil-bencílico del ácido (2-[(ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(Ciclobutancarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenil-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(ciclopentancarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico,

[(R)- y (S)-ciano(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-ciclohexan-carboxílico,

Ester bencílico del ácido (1S,2R)-(2-(R)- y (S)-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido (1S,2R)-(2-(R)- y (S)-[(ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

(2-[(ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-amida del ácido trans-quinoxalina-2-carboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(2-benciloxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido cis-[2-((R)- y (S)-1-ciano-propilcarbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-fenilacetilamino-ciclohexancarboxílico,

((R) y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(2-benciloxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(ciclopropancarbonil-amino-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-ciclopentil-propionilamino-ciclohexancarboxílico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(ciclopentancarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico,

(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-amida del ácido trans-tiofen-2-carboxílico,

((R) y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionilamino-ciclohexancarboxílico,

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[Ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico,

(Ciano-fenil-metil)-amida del ácido 2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico,

[(3-Bromo-fenil)-ciano-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico,

(Benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico,

[Ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico,

(Benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida del ácido cis-2-fenilamino-ciclohexancarboxílico,

(Ciano-fenil-metil)-amida del ácido 2-fenilaminociclohexan-carboxílico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclopentil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido trans-2-[[3-cloro-fenil-ciano-metil]-carbamoil]-ciclopentil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido trans-2-[[ciano-(3-metoxi-fenil-metil)-carbamoil]-ciclopentil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido trans-2-[(ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclopentil)-carbámico, y

Ester bencílico del ácido trans-2-[(ciano-m-tolil-metil-carbamoil)-ciclopentil)-carbámico,

y las sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula general (1) son

Ester bencílico del ácido (1R,2R)-2-[(S)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido (R)-2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-(R)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido sin-2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido trans-2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico.

((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido (2-[[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico (1 cis-racémico),

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-(ciano-m-tolil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-3-ilmetílico del ácido (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[(4-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico

y los ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en

Ester bencílico del ácido cis-2-[(ciano-ciclopropil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-cloro-bencílico del ácido cis-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-bromo-bencílico del ácido cis-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3-nitro-bencílico del ácido cis-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 4-cloro-bencílico del ácido cis-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3,4-dicloro-bencílico del ácido cis-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3-cloro-bencílico del ácido cis-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-cloro-bencílico del ácido trans-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 2-bromo-bencílico del ácido trans-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3-nitro-bencílico del ácido trans-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester fenílico del ácido trans-4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico,

Ester 3,4-dicloro-bencílico del ácido trans-[4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico,

[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido cis-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido trans-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2-cloro-4-flúor-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2-metoxi-3-metil-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,6-dicloro-4-metoxi-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-flúor-4-metil-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-4-metil-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-bromo-4-metil-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-cianometil-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,5-di-trifluormetil-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-terc-butil-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-6-metoxi-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-6-metoxi-benzamida

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-acetilamino-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-acetilamino-benzamida

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetilamino-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetilamino-benzamida

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetil-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetil-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2-cloro-5-(metiltio)-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,3-dicloro-benzamida,

Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,3-dicloro-benzamida,

Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,4-dicloro-benzamida,  
Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,5-dicloro-benzamida,  
Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,6-dicloro-benzamida,  
Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida,  
Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida,  
Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida,  
Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,5-dicloro-benzamida,  
Cis-2-[(4-clorofenil)acetil]amino}-N-[ciano(ciclopropil)-metil]ciclohexancarboxamida,  
Cis-N-[ciano(ciclopropil)metil]-2-[(3-(3-metoxifenil)propanoil]amino)ciclohexancarboxamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-etilbenzamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-etoxibenzamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-metoxibenzamida,  
Trans-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-metoxibenzamida,  
Trans-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-etilbenzamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-3,4-difluorbenzamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-cianobenzamida,  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-4-terc-butilbenzamida, y  
Cis-N-[2-([(ciano(ciclopropil)metil]amino)carbonil)-ciclohexil]-3,4,5-trimetoxibenzamida,  
y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos especialmente preferidos de fórmula general (I) son [2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]amida del ácido cis-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]amida del ácido trans-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

Cis-2-[[[4-clorofenil]acetil]amino]-N-

[ciano(ciclopropil)metil]ciclohexancarboxamida,

Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-etilbenzamida,

Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-etoxibenzamida,

Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-etilbenzamida,

Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-cianobenzamida, y

Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]amino)carbonil]-ciclohexil]-4-terc-butilbenzamida,

y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido antes para el tratamiento o prevención de enfermedades que se asocian con cistein proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis, reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a la utilidad de compuestos tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de angina de pecho inestable o ruptura de la placa aterosclerótica.

Además, la invención se refiere a compuestos tal como se han definido antes para su uso como sustancias activas terapéuticamente, en particular en el contexto de enfermedades asociadas con cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos tal como se han definido anteriormente para su uso como sustancias activas terapéuticamente, en particular en el contexto de osteoporosis, angina de pecho inestable o ruptura de placa aterosclerótica.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se describe anteriormente y un vehículo adyuvante farmacéuticamente aceptable, en particular para usarlas en el contexto de enfermedades que se asocian con cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque, ruptura de la placa aterosclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis después de angioplastia y situación, formación de aneurismo aortico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se define anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para su

uso en el contexto de osteoporosis, angina de pecho inestable o ruptura de la placa ateroesclerótica.

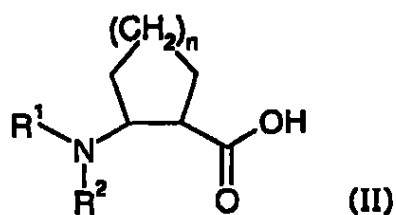
Además una realización de la presente invención se refiere al uso de los compuestos tal como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades que están asociadas con cistein proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa ateroesclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere al uso de compuestos tal como se han descrito anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de osteoporosis, angina de pecho inestable o ruptura de la placa ateroesclerótica. Tales medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha descrito anteriormente.

Una realización adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de trastornos en que la catepsina K juega un papel patológico significativo tal como en osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque cardíaco, ruptura de la placa ateroesclerótica, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y deposición, formación de aneurisma aortica abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias, cuyo método comprende la administración de un compuesto tal

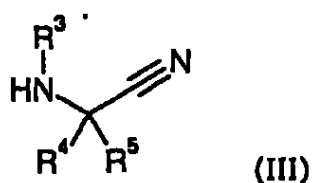
como se ha definido anteriormente a un ser humano o un animal. Una realización preferida de la invención se refiere a un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de osteoporosis, angina de pecho inestable o ruptura de placa aterosclerótica, cuyo método comprende la administración de un compuesto tal como se ha definido anteriormente a un ser humano o un animal.

La invención además se refiere a procesos para la elaboración de compuestos de fórmula general (I) cuyo proceso comprende

a) reacción de un compuesto de fórmula (II)



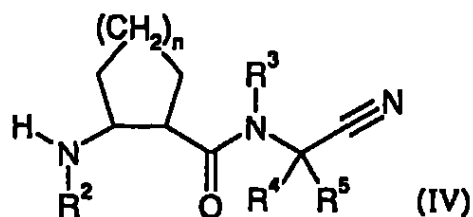
con un compuesto de fórmula (III)



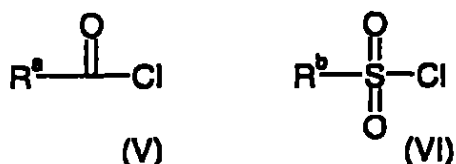
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y n tienen el significado dado anteriormente.

o

b) reacción de un compuesto de fórmula (IV)



con un compuesto de fórmula (V) o (VI)



en donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $n$  tienen el significado dado anteriormente.

La invención también se refiere a un proceso tal como se ha descrito anteriormente, cuyo proceso comprende la preparación de sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables. La formación de las sales y/o ésteres se puede llevar a cabo en diferentes estados de la reacción, p. ej. con el compuesto de fórmula (I) o con los materiales de partida correspondientes.

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se puede realizar mediante métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente por disolución del compuesto (II), compuesto (III), tetrafluorborato de TPTU(O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridilo)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio y una base de Hünigs (N-etildisopropilamina) en MeCN y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante de 6 a 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto se pudo obtener por métodos bien conocidos por aquellos entendidos en la técnica, p. ej. por extracción y cromatografía en columna. De otro modo, un compuesto de fórmula (II) se puede disolver en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y reaccionar durante 6-16 horas a temperatura ambiente con un compuesto de fórmula (III) en la presencia de N-metilmorfolina, HOBT y EDCI. El producto se puede aislar por métodos conocidos de por sí, p. ej. extracción y HPLC.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) ó (VI) se lleva a cabo convenientemente por preparación de una solución del

compuesto (IV) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y añadiendo una solución del compuesto (V) ó (VI) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A esta mezcla, se añadió trietilamina y después se agitó 6-16 horas a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se añadió ácido fórmico. El producto se pudo aislar y purificar por métodos conocidos de por sí, p. ej. por evaporación del solvente y HPLC.

De modo que para preparar ésteres y/o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), es posible preparar los ésteres y/o sales correspondientes partiendo de compuestos de fórmula (I). También es posible, formar los ésteres y/o sales en un estado temprano, p. ej. para formar las/los correspondientes sales y/o ésteres de los correspondientes materiales de partida. Los métodos para preparar sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables tal como se han definido son conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos por aquellos entendidos en la técnica. Convenientemente, el aminoácido correspondiente está unido al sustituyente deseado  $\text{R}^1$  de manera análoga a los métodos descritos en los ejemplos. El compuesto resultante (II) se aísla por métodos conocidos de por sí, p. ej. por extracción y evaporación del solvente.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de una solución del aldehído correspondiente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{NaCN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{MeOH}$  a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita y se deja atemperar a temperatura ambiente. Después de la adición de una solución de  $\text{NH}_3$  y completar la reacción se aisló el compuesto resultante de fórmula (III) y se purificó por métodos conocidos por aquel entendido en la técnica, p. ej. por extracción. El hidrocloreuro correspondiente se puede preparar mediante métodos conocidos de por sí.

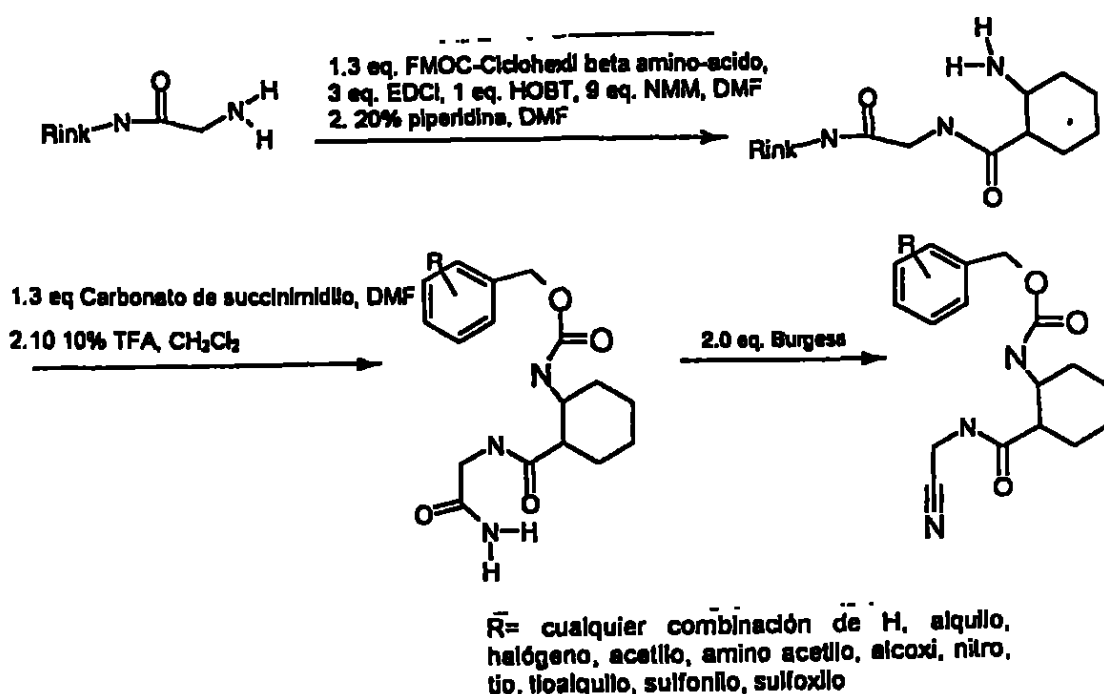
Los compuestos quirales de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de bicarbonato de amonio a una mezcla de anhidro

(preparada a partir del aminoácido protegido t-BOC apropiado y bicarbonato de di-terc-butilo) a 15°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-5 h. Al completar la reacción, se aisló la amida de aminoácido protegido t-BOC correspondiente y se purificó por métodos conocidos por aquellos entendidos en la técnica, p. ej. por extracción. La amida de aminoácido protegida en Boc y trietilamina se disolvieron en THF y anhídrido de ácido trifluoracético a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a -10°C. Después del aislamiento y purificación del producto intermediario resultante, p. ej. por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se pudo escindir con HCl en ácido acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por reacción del correspondiente aminoácido protegido t-BOC con un compuesto de fórmula (III) de forma análoga al método descrito anteriormente. Después del aislamiento y purificación del producto intermediario resultante, p.ej. por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se pudo escindir con ácido trifluor-acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (IV) con ácido trifluor-acético.

Los compuestos de fórmula (V) y (VI) están además disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en la técnica.

El siguiente esquema (corresponde al método G en la sección de experimentos) muestra otra posibilidad para preparar compuestos de la presente invención por síntesis en fase sólida.

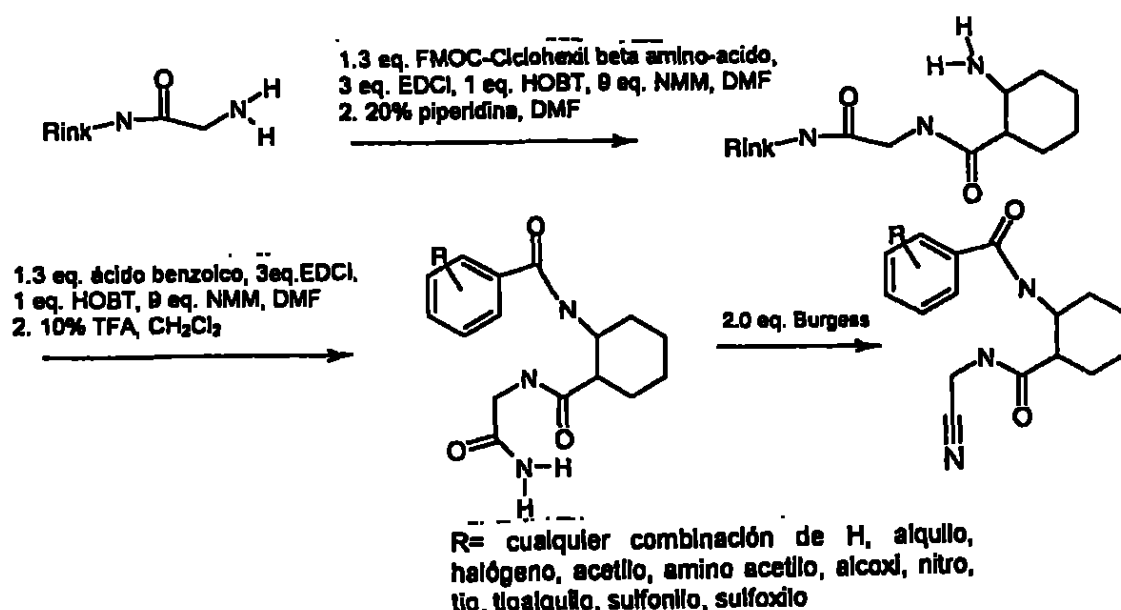


A 1 eq de glicina enlazada a resina Rink (ver Rink, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3787) en DMF se añade 1 eq del educto 1 (un derivado de ácido ciclohexancarboxílico), EDCI, HOBT, y NMM (N-metilmorfolina). La reacción se agita durante toda la noche a TA. El solvente se elimina y la resina se lava con diclorometano, metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende entonces en DMF y se añade piperidina 20%. Pasados 30 minutos de tiempo de reacción a TA, el solvente se elimina por filtración. La resina se lava con diclorometano, metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende de nuevo en DMF y se añaden 3 eq. del correspondiente carbonato de succinimidilo (educto 2). La reacción se agita durante toda la noche a TA. La resina entonces se filtra y se lava con diclorometano, metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende en una solución 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano. Pasados 30 minutos de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la resina se filtra y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad para obtener la amida. La amida se somete a deshidratación usando el reactivo de Burgess (hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiitrietilamonio, ver

64  
62

Burgess, E.M. Atkins, G.M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744). La amida se diluye en diclorometano o en el caso trans en 1,4-dioxano. Se añade 1 eq. de reactivo de Burgess y la reacción se agita durante 2 h. a TA, después del cual se añade un segundo eq. de Burgess y la reacción se agita durante 2 h. más. La mezcla de reacción bruta se evapora a sequedad y se diluye en acetato de etilo. El compuesto deseado se aísla y se purifica por métodos conocidos por las personas entendidas en el campo, p. ej. por extracción y HPLC preparativa.

El siguiente esquema de reacción (corresponde al método H en la sección de experimentos) muestra otra posibilidad para preparar compuestos de la presente invención por síntesis en la fase sólida.

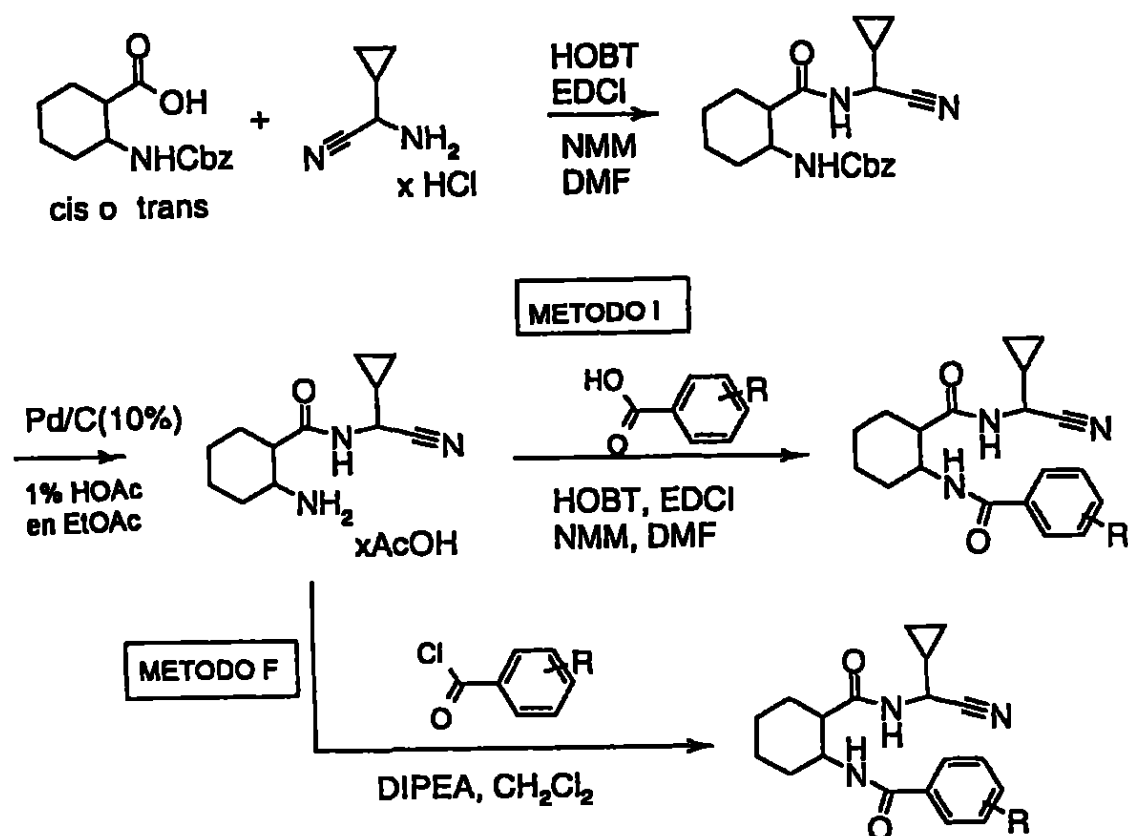


A 1 eq. de glicina enlazada en resina Rink (ver Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787) en DMF se añade 1 eq. del educto 1 (un derivado del ácido ciclohexancarboxílico), EDCI, HOBT, y NMM. La reacción se agita durante toda la noche a TA. El solvente se elimina y la resina se lava con diclorometano, metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende en DMF y se añade piperidina 20%. Pasados 30 minutos de tiempo de reacción a TA, el solvente se

eliminó por filtración. La resina se lavó con diclorometano, con metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende de nuevo en DMF y se añade 3 eq. de el correspondiente ácido carboxílico (educto 2), siguiendo con EDCI, HOBT, y NMM. La reacción se agita durante toda la noche a TA. La resina se filtra y se lava con diclorometano, metanol, y otra vez con diclorometano. La resina se suspende en una solución al 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano. Después de 30 minutos de tiempo de reacción a TA, la resina se filtra y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad para obtener la amida. La amida se somete a deshidratación usando el reactivo de Burgess (hidróxido de metoxycarbonilsulfamoi-trietilamonio, ver Burgess, E.M. Atkins, G.M. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4744). La amida se diluye en diclorometano o en el caso trans con 1,4-dioxano. Se añade 1 eq. de Burgess y la reacción se mezcla durante 2 h a TA, después de lo cual se añade un segundo eq. de Burgess y la reacción se agita durante 2 horas más. La mezcla de reacción en bruto se evapora a sequedad y se diluye en acetato de etilo. El compuesto deseado se aisló y purificó por métodos conocidos por aquellos entendidos en el tema, p. ej. por extracción y por HPLC preparativa.

Todos los eductos usados para preparar los compuestos por síntesis en fase sólida están además disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en el campo o por métodos descritos aquí.

El siguiente esquema (corresponde a los métodos I y F en la sección de experimentos) muestra otra posibilidad para preparar compuestos de la presente invención.



I) HOBT se añade a una solución del ácido en DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se añade; la sal de ácido acético de la (1-ciano-1-ciclopropil-metil)-amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico, EDCI y NMM (N-metilmorfolina). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentra. El compuesto deseado se aísla y purifica por métodos conocidos por aquellos entendidos en el tema, p. ej. por extracción y TLC preparativa.

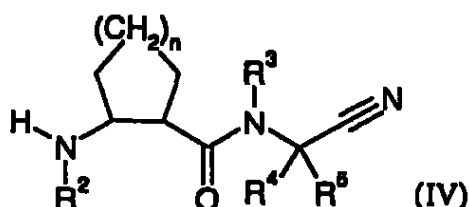
F) DIPEA (diisopropiletilamina) se añade a una solución de la sal de ácido acético de la (1-ciano-1-ciclopropilmetil)-amida del ácido 2-aminociclohexancarboxílico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade el cloruro de ácido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante toda la noche. El

compuesto deseado se aísla y purifica por métodos conocidos por aquellos entendidos en el tema, p. ej. por extracción y TLC preparativa (PathF).

Las formas aisladas cis y trans del producto se obtienen partiendo del correspondiente derivado de ciclohexano en forma cis o trans.

La presente invención se refiere a todos los compuestos de fórmula (I), tal como se preparan por cualquiera de los procesos descritos antes.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (IV)



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido antes.

La actividad inhibitoria de los compuestos frente a la catepsina K, S, L y B se probó a temperatura ambiente en placas de poliestireno blanco opaco de 96-pocillos (Costar). La actividad inhibitoria de la catepsina K se probó tal como sigue a continuación:

Se diluyeron 5  $\mu$ l de un inhibidor de 5 mM de fosfato sódico, NaCl 15 mM pH 7,4 conteniendo DMSO 1% (concentración final: 10-0,0001  $\mu$ M) se preincubaron durante 10 min con 35  $\mu$ l de catepsina K recombinante humana (concentración final: 1 nM) se diluyó en tampón del ensayo (acetato sódico 100 mM pH 5,5 conteniendo EDTA 5 mM y cisteína 20 mM). Después de añadir 10  $\mu$ l del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA diluida en tampón del ensayo (concentración final: 5  $\mu$ M), hubo un incremento de fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) se midió durante 7,5 min cada 45 segundos. La velocidad inicial (RFU/min) se derivó del ajuste lineal de los 11 puntos de lectura.

La actividad inhibidora de la catepsina B se ensayó en las mismas condiciones que la actividad inhibitoria de la catepsina K usando catepsina B de hígado humano (Calbiochem) a una concentración final de 1 nM.

La actividad inhibitoria de la catepsina L se ensayó en las mismas condiciones que la actividad inhibitoria de la catepsina K usando catepsina L de hígado humano (Calbiochem) a una concentración final de 3 nM.

La actividad inhibidora de la catepsina S se ensayó en las mismas condiciones que la actividad inhibidora de la catepsina K, excepto que el tampón fue fosfato de potasio 100 mM, EDTA 5mM, DTT 5 mM (añadido en fresco), Triton X-100 0,1%, pH 6,5 y el sustrato fluorogénico fue Z-Val-Val-Arg-MCA (BACHem) (concentración final: 20 µM). La catepsina S recombinante humana (Wiederanders et al., Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750) se usó en una concentración final de 0,5 nM.

Los resultados se dieron en forma de valores IC<sub>50</sub> que denota la concentración de inhibidor a la que la actividad enzimática está inhibida en un 50%. Los valores IC<sub>50</sub> se determinaron mediante una recta de regresión lineal a partir de una gráfica logit-log.

| Ejemplo | Catepsina K<br>IC <sub>50</sub> (µMol/l) | Catepsina S<br>IC <sub>50</sub> (µMol/l) | Catepsina L<br>IC <sub>50</sub> (µMol/l) | Catepsina B<br>IC <sub>50</sub> (µMol/l) |
|---------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 8,1     | 0,005                                    | > 10                                     | 4,7                                      | 4,6                                      |
| 8,2     | 0,016                                    | 0,64                                     | 1,2                                      | 0,095                                    |
| 8,15    | 0,016                                    | 1,26                                     | 0,58                                     | 0,44                                     |
| 8,12    | 1,029                                    | 2,61                                     | 1,38                                     | 0,64                                     |
| 8,7     | 1,027                                    | > 10                                     | 4,69                                     | 1,38                                     |

67

Se puede apreciar que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención se pueden derivar en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en los compuestos originales *in vivo*.

Tal como se mencionó anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) también son objeto de la presente invención, como lo es el proceso para la elaboración de tales medicamentos, cuyo proceso comprende llevar uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, una o más de otras sustancias valiosas terapéuticamente a una forma galénica de administración.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también puede ser rectal, por ejemplo usando supositorios; localmente o percutáneamente, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica, usando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración se puede realizar sublingualmente o como preparaciones oftalmológicas o en aerosol, por ejemplo en forma de un espray.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina duras los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes apropiados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina duras son lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales del mismo.

Excipientes adecuados para usar con las cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles sémi-sólidos o líquidos etc.,

de acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos se puede dar el caso de que no sean necesarios los excipientes para las cápsulas de gelatina blandas.

Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Para soluciones inyectables, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, y aceites vegetales.

Para supositorios, y aplicación local o percutánea, los excipientes que se pueden usar incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos.

Las composiciones farmacéuticas también podrán contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores o antioxidantes. Tal como se menciona antes, también pueden contener otros agentes valiosos terapéuticamente.

Es un requisito a que todos los adyuvantes usados en la elaboración de las preparaciones no sean tóxicos.

La forma de administración intravenosa, intramuscular u oral es la forma preferida de uso. Las dosis en que los compuestos de fórmula (I) se administran en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requerimientos del paciente y el modo de aplicación. En general, las dosis diarias de alrededor 1 mg-1000 mg, preferiblemente 5 mg-500 mg, por día son las que se tienen en consideración.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar las realizaciones preferidas de la presente invención pero no intentan limitar el alcance de ésta.

Los materiales de partida correspondientes están disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en la técnica (p. ej. de: DE 26 24 290; WO 98/03540; Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354 (1990),

Chiral Synthons obtenida con esterasa de hígado de cerdo; Introduction of chiral Centers into Cyclohexene Skeleton; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (-)-(1R, 2S)-Cispentacin & Related Cis- & trans-2-Amino Cyclopentane- & Cyclohexane- 1-carboxylic Acids) o se puede obtener por métodos análogos a los métodos descritos anteriormente:

### **EJEMPLO 1**

#### **Preparación de (R,S)- $\alpha$ -amino-3-bromofenilacetonitrilo**

Se disuelven  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,14 g, 40 mmol) y  $\text{NaCN}$  (1,96 g, 40 mmol) en 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 20 ml de  $\text{MeOH}$  y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Se añade gota a gota una solución de 3-bromobenzaldehído (4,68 ml, 40 mmol) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 15 de  $\text{MeOH}$  durante 30 min. La mezcla se deja atemperar a TA y se agita durante 0,5 h. Se añade una solución de  $\text{NH}_3$  (25% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) (8 ml, 80 mmol). La mezcla se agita durante 16 h a TA. Los solventes orgánicos se evaporan y se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (5 a 10 ml). La fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml) y finalmente se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora. El residuo aceitoso se disuelve en 75 ml de éter. Mientras se mezcla enérgicamente se añade gota a gota una solución 4 M de  $\text{HCl}$  en dioxano. Un sólido precipita y se filtra y se seca. Para volverlo a cristalizar el sólido se disuelve en  $\text{MeOH}$ , la menor cantidad posible (no calentar!). Después, mientras se agita, se añade éter hasta que la precipitación finalice. El precipitado se seca y se filtra al vacío.

Rendimiento : 40% MS: 229 ( $\text{MNH}_4^+$ ).

### **EJEMPLO 2**

Preparación de nitrilos amino quirales:

#### **Ester terc-butilico del ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico**

Se añade 0,628 g (7,95 mmol, 1 eq) de bicarbonato de amonio a la mezcla de anhídrido (preparado a partir de 7,95 mmol de (S)-BOC-fenil glicina y 10,4 mmol de di-terc-butil dicarbonato en 40 ml de dioxano y 2,39 mmol de piridina) a

72  
70

15°C. La mezcla se agita durante 8 h a esta temperatura y se concentra. El residuo se disuelve en 20 ml de acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico saturado, HCl 2N, salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora.

Rendimiento: 92%, MS: 251 (MH<sup>+</sup>),  $[\alpha]^{25}_{D=}$  - 120,4 (1,00, EtOH)

El éster terc-butílico del ácido (R)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico se prepara de modo análogo al éster terc-butílico del ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico

Preparación del éster terc-butílico del ácido (S) – (ciano-fenil-metil)-carbámico

El éster terc-butílico del ácido (S)-(carbamoil-fenil-metil)-carbámico (1,8 g, 7,19 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,8 mmol) se disuelve en THF (40 ml) a -10°C. Transcurridos 30 min se añade ácido trifluoroacético anhídrido (1,1 ml, 7,91 mmol). La mezcla se agita a -10°C durante 2 h y se evapora. Se añade diclorometano y agua. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexano= 4:1,  $R_f \approx 0,5$ ).

Rendimiento: 81%, MS: 231 (M-H)<sup>-</sup>,  $[A]^{25}_{D=}$  +4,1 (1,00, EtOH)

El éster terc-butílico del ácido (R)-(ciano-fenil-metil)-carbámico se prepara de forma análoga al éster terc-butílico del ácido (S)- (ciano-fenil-metil)-carbámico.

Preparación de Clorhidrato de (S)-amino-fenil-acetonitrilo

El éster terc-butílico del ácido (S)-(ciano-fenil-metil)-carbámico (0,5 g, 2,15 mmol) se disuelve en 5 ml de HCl/abs. AcOH (10%). La mezcla se agita a TA durante 2 h y se evapora. El producto se lava con éter dietílico al vacío.

Rendimiento: 98%, MS: 192 (M+Na)<sup>+</sup>,  $[\alpha]^{25}_{D=}$  +38,6 (1,00, agua)

El clorhidrato de (R)-amino-fenil-acetonitrilo se prepara de forma análoga al clorhidrato de (S)-amino-fenil-acetonitrilo.

73  
71

### EJEMPLO 3

#### Preparación del éster bencilico del ácido cis-(2-((R) – y (S) - [ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]- carbamoil) - ciclohexil)-carbámico

Una solución de 0,7 mmol de ácido cis-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico (educto 1), 5,2 mmol de N-metilmorfolina, 0,15 mmol de HOBT y 1,78 mmol de EDCI en 12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade a 0,97 mmol de amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato (educto 2). Después de agitar durante toda la noche la mezcla de reacción- se extrae con 10 ml de HCl 1 N y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evapora. El compuesto se purifica por HPLC:

columna : HP-CombiHT XDB-C18, 21,2 mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| Método: | Flujo: 40 ml/min            |
| 0 min   | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 0,2 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,7 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,8 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 4,9 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Modelo SD-1, UV-1

Rendimiento: 59%, MS: 452 (MH<sup>+</sup>)

### EJEMPLO 4

#### Preparación del éster bencilico del ácido (1S, 2R) {2- (R) - y (S) - [(ciano-fenil-metil)-carbamoil]- ciclohexil)-carbámico

Una solución de 0,18 mmol de ácido (1S, 2R) -2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico (educto 1), 0,72 mmol de N-etildiisopropilamina y 0,18 mmol de TPTU en 10 ml de acetonitrilo se añade a 0,18 mmol de clorhidrato de amino-

74  
72

fenil-acetonitrilo (Educto 2). Después de agitar durante toda la noche, el solvente se evapora. El residuo se diluye en acetato de etilo, se extrae con una solución de hidrogenocarbonato sódico (3x) y salmuera. La solución se seca con sulfato sódico y se evapora. El compuesto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 7:3).

Rendimiento: 83%, MS: 390 (M-H)

### **EJEMPLO 5**

#### **Preparación de ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonil-amino)-ciclohexancarboxílico**

El ácido trans-2-aminociclohexancarboxílico (0,150 g, 1,05 mmol) se disuelve en 1,5 ml de agua y se añade NaOH (0,09 g, 2,25 mmol) en 1,5 ml de agua a 0°C. Se añade cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0,243 g, 1,15 mmol) en 1,5 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La capa del tolueno se separa y la fase acuosa se lava dos veces con tolueno. Las capas de tolueno se descartan. Se añade acetato de etilo a la fase acuosa (15 ml) y HCl 2 M hasta pH<7. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 ml), se secan con MgSO<sub>4</sub> y se elimina el acetato de etilo bajo presión reducida dejando un sólido blanco que se disuelve en tolueno (2 x 10 ml) y se concentra. El producto se seca al vacío.

Rendimiento: 70%, MS: 316 (M-H).

#### **Preparación de la [ciano - (3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexan-carboxílico**

El ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico (0,095 g, 0,3 mmol) se disuelve en CH<sub>3</sub>CN. Se añade tetrafluoroborato de O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N', N'-tetrametiluronio (TPTU, 90, 2 mg, 0,3 mmol), N-etildisopropilamina (DIPEA, 0,208 ml, 1,21 mmol). Se añade amino- (3-hidroxi-

75  
23

fenil)-acetonitrilo en CH<sub>3</sub>CN (1,5 ml). La mezcla se agita a TA durante 16 horas. La solución se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) y se extrae con NH<sub>4</sub>Cl (2 x 10 ml). Las fases de H<sub>2</sub>O se extraen con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 ml). Las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> recolectadas se secan con MgSO<sub>4</sub> y se evaporan. El sólido se purifica por HPLC preparativa.

columna : YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mml. D; S-5um, 120 A

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| Método: | Flujo: 40 ml/min            |
| 0 min   | 90 % agua, 10% acetonitrilo |
| 0,1 L   | 90 % agua, 10% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,7 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 5,8 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Modelo SD-1, UV-1.

Rendimiento: 26%, MS, 470 (MNa +)

### EJEMPLO 6

#### Preparación de éster tiofen-2-ilmetílico del éster 4-nitro-fenílico del ácido carbónico

A una solución de tiofen-2-il-metanol (0,412 g, 3,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) se añade piridina (0,291 ml, 3,6 mmol) y 4-nitrofenilcloroformiato (0,728 g, 3,6 mmol) a 0°C. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se extrae con NH<sub>4</sub>Cl (5 ml) y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evapora proporcionando un sólido blanco que se usa sin necesidad de purificación.

#### Preparación del ácido cis-2-(tiofen-2-ilmetoxicarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico

A una solución de ácido trans-2-amino-1-ciclohexancarboxílico (100 mg, 0,7 mmol) en 1 mL de agua se añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M acuoso hasta pH= 9-10 (2 mL).

Se añade una solución de éster tiofen-2-ilmetílico del éster 4-nitro-fenílico del ácido carbónico (195 mg, 0,7 mmol) en THF (1 mL) a 0°C y, después de 10 minutos, se añade 1 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M a la reacción. La mezcla se deja atemperar a TA y se agita enérgicamente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con HCl 0,5 N hasta pH= 4-3 y la fase acuosa se extrae tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>), y se concentran bajo presión reducida. El producto resultante se usa en el próximo paso sin necesidad de purificación.

Rendimiento: 68% MS: 282 (M-H)

Preparación del éster tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-(2-{[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico

El éster tiofen-2-ilmetílico del ácido trans- (2-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico (0,094 g, 0,33 mmol) se disuelve en DMF (1 ml). Se añade tetrafluoroborato de O-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU, 0,099 mg, 0,33 mmol) y N-etildiisopropilamina (DIPEA, 0,228 ml, 1,32 mmol). Se añade amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo en DMF (1,5 ml) y la mezcla se agita durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se filtra y el producto se obtiene por HPLC.

columna: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mml.D; S-5-um, 120A

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| Método: | Flujo: 40 ml/min            |
| 0 min   | 90 % agua, 10% acetonitrilo |
| 0,1 L   | 90 % agua, 10% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,7 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 5,8 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Modelo SD-1, UV-1.

Rendimiento: 24%, MS, 436 (MNa +)

### EJEMPLO 7

#### Preparación de [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético

A una solución de 15,7 mmol de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico, 17,2 mmol de (R, S)-amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato, 1,57 mmol de HOBT y 18,8 mmol de EDCI en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade 109,7 mmol de N-metilmorfolina. Después de agitar durante toda la noche a TA, la mezcla de reacción se extrae con 150 ml de KHSO<sub>4</sub> 10% y 150 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se evapora y se purifica por cromatografía flash (4 cm de Glassfrit, 2 cm de gel de sílice 0,04-0,063, eluyente 400 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La escisión de BOC se lleva a cabo con 17 ml de TFA en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 4 horas a TA. La evaporación proporciona un aceite marrón que se usa sin necesidad de purificación.

#### Preparación de [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico

A una solución de 0,17 mmol de [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (educto 1) en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade una solución de 0,187 mmol de cloruro de trans-Cinnamoilo (educto 2) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta mezcla se añade 0,36 mmol de trietilamina. Después de agitar durante toda la noche a TA, se añade ácido fórmico, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evapora y el compuesto se purifica por HPLC.

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2mmI.D.x50mm, Series No DN 1020

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| Método:  | Flujo: 40 ml/min            |
| 0 min    | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 0,2 minL | 80 % agua, 20% acetonitrilo |

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| 3,5 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,7 min | 5 % agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,8 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |
| 4,9 min | 80 % agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Modelo SD-1, UV-1.

Rendimiento: 19%, MS, 448 (MH +)

**EJEMPLO 8**

**Preparación de otros compuestos de fórmula general (I)**

La mayoría de los compuestos adicionales de fórmula general (I) se han preparado. La siguiente tabla muestra una visión en conjunto de los productos, los eductos y el método usado para la preparación.

| No | Compuesto                                                                                                          | Mé-<br>to-<br>do | Educto 1                                                                                                                  | Educto 2                                  | PM     | MS           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|--------------|
| 1  | Éster bencilico del ácido (1R,2R)-(2-((S)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico         | A-2              | Ácido (1R,2R)-trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                        | 2-amino-2-(3-hidroxifenil) acetonitrilo   | 407,47 | 408 (M H+)   |
| 2  | (R) – y (S)-ciano- (3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico | B                | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | Cloruro de trans-Cinnamoilo               | 447,53 | 448 (M H+)   |
| 3  | Éster bencilico del ácido (R)-((S)-(ciano-fenil-metil)-(R)-                                                        | A-2              | Ácido (1R,2R)-trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                        | (S)-amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato | 391,47 | 409 (M NH4+) |

77

|   |                                                                                                                                |     |                                                                           |                                                                |        |                 |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------|-----------------|
|   | carbamoil]-ciclohexil)-<br>carbámico                                                                                           |     |                                                                           |                                                                |        |                 |
| 4 | Éster bencilico del ácido<br>sin-2-[(S)-(ciano-fenil-<br>metil)-carbamoil]-ciclo-<br>hexil)-carbámico                          | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico         | (S)-amino-fenil-<br>acetonitrilo;<br>clorhidrato               | 391,47 | 409 (M<br>NH4+) |
| 5 | Éster bencilico del ácido<br>Cis(2-[(R)- y (S)-[ciano-<br>(2,4-dimetoxi-fenil)-<br>metil]-carbamoil]-<br>ciclohexil)-carbámico | A   | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico         | Amino-(3,4-<br>dimetoxifenil)-<br>acetonitrilo;<br>clorhidrato | 451,52 | 452 (M<br>H+)   |
| 6 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-<br>metil]-amida del ácido<br>trans-2-(4-cloro-bencen-<br>sulfonilamino)-ciclohe-<br>xancarboxílico   | C   | Ácido trans-2-(4-cloro-<br>bencensulfonilamino)-<br>ciclohexancarboxílico | Amino-(3-hidroxi-<br>fenil)-<br>acetonitrilo                   | 447,94 | 470 (M<br>na+)  |

88

|    |                                                                                                           |     |                                                                                  |                                                        |        |                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 7  | Éster bencilico del ácido trans-{2-[(benzo-[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico | A-2 | Ácido trans-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico                      | Amino-benzo[1,3]-dioxol-5-il-acetonitrilo; clorhidrato | 435,48 | 436 (M H <sup>+</sup> )               |
| 8  | Éster bencilico del ácido cis-(2-[(ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico        | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico                        | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo                | 407,47 | 425 (M NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) |
| 9  | Éster bencilico del ácido trans-(2-[(ciano-3-hidroxi-fenil)-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico       | A-2 | Ácido trans-2-benciloxi-carbonilaminociclohexancarboxílico                       | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo                | 407,47 | 425 (M NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) |
| 10 | ((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acrilolamino-ciclohexancarboxílico           | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto | Cloruro de trans-cinnamoilo                            | 387,48 | 487 (M H <sup>+</sup> )               |

|    |                                                                                                                   |     |                                                                    |                                                      |        |             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|-------------|
|    |                                                                                                                   |     | con ácido trifluoracético                                          |                                                      |        |             |
| 11 | Éster bencilico del ácido (2-[[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico (1-cis-racemato | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico          | Amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 451,53 | 474 (M Na+) |
| 12 | Éster bencilico del ácido cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-m-tolilmetil)-carbamoil]-ciclohexil}-ciclohexan-carboxílico   | A   | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico          | Amino-m-tolil-acetonitrilo; clorhidrato              | 405,5  | 406 (M H+)  |
| 13 | Éster tiofen-3-ilmetílico (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico                    | D   | Ácido cis-2-(tiofen-3-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo              | 413,5  | 436 (M Na+) |

78

|    |                                                                                                               |   |                                                                      |                                                  |        |             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|-------------|
| 14 | Éster bencilico del ácido cis-2-((R)- y (S)-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexan-carboxílico  | A | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexan-carboxílico           | Amino-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 421,49 | 394 (M Na+) |
| 15 | Éster bencilico del ácido cis-2-((R)- y (S)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexan-carboxílico  | A | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexan-carboxílico           | Amino-3-(metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 421,49 | 444 (M Na+) |
| 16 | Éster tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-2-([ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico | D | Ácido trans-2(tiofen-2-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexan-carboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo          | 413,5  | 436 (M Na+) |
| 17 | Éster bencilico del ácido cis-2-((R)- y (S)-[3-                                                               | A | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-                                 | Amino-(3-cl ro-fenil)-                           | 425,91 | 448 (M Na+) |

82

|    |                                                                                                                          |     |                                                                   |                                                        |        |                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------|----------------|
|    | clorofenil)-ciano-metil]-<br>carbamoil]-ciclohexil-<br>carbámico                                                         |     | ciclohexancarboxílico                                             | acetonitrilo;<br>clorhidrato                           |        |                |
| 18 | Éster bencílico del ácido<br>cis-{2-[(ciano-fenil-<br>metil)-carbamoil]-ciclo-<br>hexil)-carbámico                       | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico | Amino-fenil-acetonitrilo;<br>clorhidrato               | 391,47 | 414 (M<br>Na+) |
| 19 | Éster bencílico del ácido<br>trans-{2-[(3-bromo-fenil)-<br>cianometil]-carbamoil]-<br>ciclohexil)-carbámico              | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico | Amino-(3-bromofenil)-<br>acetonitrilo; clorhidrato     | 470,38 | 493 (M<br>Na+) |
| 20 | Éster bencílico del ácido<br>cis-{2-[(R)- y (S)-[(4-<br>bromofenil)-cianometil]-<br>carbamoil]-ciclohexil)-<br>carbámico | A   | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico | Amino-(4-bromo-<br>fenil)-acetonitrilo;<br>clorhidrato | 470,37 | 470 (M<br>H+)  |

|    |                                                                                                                |   |                                                                                                                           |                                        |        |             |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|-------------|
| 21 | Éster ciclopentílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)- (3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | Cloroformiato de ciclopentilo          | 429,51 | 430 (M H+)  |
| 22 | Éster 2-tiofen-2-il-etílico del ácido trans-2-[(ciano-(3-hidroxifeníl)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D | Ácido trans-2-(2-tiofen-2-il-etoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico                                                    | 2-amino-2-(3-hidroxifeníl)acetonitrilo | 427,52 | 428 (M H+)  |
| 23 | Éster 2-metil-bencilico del ácido trans-2-[(ciano-(3-hidroxifeníl)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico     | D | Ácido trans-2-(2-metil-benciloxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico                                                      | 2-amino-2-(3-hidroxifeníl)acetonitrilo | 421,49 | 444 (M Na+) |

88

|    |                                                                                                              |   |                                                                     |                                                   |        |                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------|----------------------------|
| 24 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico        | C | Acido trans-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico         | Amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo              | 427,52 | 428 (M H+);<br>450 (M +Na) |
| 25 | Éster 2-cloro-bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D | Acido trans-2-(2-clorobenciloxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo           | 441,91 | 464 (M Na+)                |
| 26 | Éster bencilico del ácido cis-(2-[(R)- y (S)-[(4-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico  | A | Acido cis-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico            | Clorhidrato de amino-(3-cloro-fenil)-acetonitrilo | 441,91 | 464 (M Na+)                |
| 27 | Éster 4-fluoro-bencilico del ácido (2-[[ciano-(3-                                                            | D | Acido 2-(4-fluoro-benciloxicarbonilamino)-                          | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-                       | 425,46 | 448 (M Na+)                |

8

|    |                                                                                                                          |   |                                                                                                                            |                                                      |        |                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|----------------|
|    | hidroxi-fenil)-metil]-<br>carbamoil]-ciclohexil)-<br>carbámico                                                           |   | ciclohexancarboxílico                                                                                                      | acetonitrilo                                         |        |                |
| 28 | Éster naftalen-2-ílico del<br>ácido cis-{2-[(R)- y (S)-<br>(ciano-fenil-metil-<br>carbamoil]-ciclohexil)-<br>carbámico   | B | (ciano-fenil-metil)-<br>amida del ácido cis-2-<br>amino-ciclohexan-<br>carboxílico; compuesto<br>con ácido trifluoracético | Éster naftílico del ácido<br>clorofórmico            | 427,5  | 428 (M<br>H+)  |
| 29 | Éster bencílico del ácido<br>cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-<br>naftalen-2-il-metil)-<br>carbamoil]-ciclohexil)-<br>carbámico | A | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico                                                          | Amino-naftalen-2-<br>il-acetonitrilo;<br>clorhidrato | 441,53 | 442 (M<br>H+)  |
| 30 | Éster 3-tiofen-2-il-<br>propílico del ácido trans-<br>(2-[(cian -{3-hidroxi-                                             | D | Ácido trans-2-(3-tiofen-<br>2-il-propoxycarbonil-<br>amin )-ciclohexan-                                                    | 2-amino-2-(3-<br>hidroxifenil)-acetonitrilo          | 413,5  | 436 (M<br>Na+) |

|    |                                                                                                                      |     |                                                                   |                                                                     |        |             |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------|-------------|
|    | fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico                                                                       |     | carboxílico                                                       |                                                                     |        |             |
| 31 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-ciano-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico          | C   | Ácido trans-2-(4-ciano-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico | Amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo                                | 438,51 | 461 (M Na+) |
| 32 | Éster bencilico del ácido trans-(2-[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico                    | A-2 | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico        | Clorhidrato de amino-(3-bromo-fenil)-acetonitrilo                   | 470,38 | 493 (M Na+) |
| 33 | Éster 4-(R)- y (S)-[(2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxil)-amino]-ciano-metil)-fenílico del ácido cis-acético | A   | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico         | Éster 4-(amino-ciano-metil)-fenílico del ácido acético; clorhidrato | 449,5  | 394 (M Na+) |

88

|    |                                                                                                            |     |                                                                                                                           |                                                          |        |              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|--------------|
| 34 | Éster bencilico del ácido trans-{2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico                   | A-2 | Acido trans-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                               | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato                    | 391,47 | 414 (M Na+)  |
| 35 | cis-N-(2-[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-benzamida                    | B   | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | cloruro de ácido benzoico                                | 421,49 | 422 (M H+)   |
| 36 | Éster bencilico del ácido trans-{2-[(3-bromo-4-metoxi-fenil)-ciano-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico | A-2 | Acido trans-2-benciloxi-carbonilaminociclohexancarboxílico                                                                | Amino-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 500,4  | 519 (M NH4+) |
| 37 | Éster bencilico del ácido cis-{2-[(R)- y (S)-(ciano-naftalen-1-il-metil)-                                  | A   | Acido cis-2-benciloxi-carbonilaminociclohexancarboxílico                                                                  | Amino-naftalen-1-il-acetonitrilo; clorhidrato            | 441,53 | 464 (M Na+)  |

|    |                                                                                                               |     |                                                                      |                                                          |        |              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|--------------|
|    | carbamoil]-ciclohexil)-carbámico                                                                              |     |                                                                      |                                                          |        |              |
| 38 | Éster 2-metoxi-bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D   | Ácido trans-2-(2-metoxibenciloxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo                  | 437,49 | 460 (M Na+)  |
| 39 | Éster bencilico del ácido (1R,2R)-(2-[(R)-[ciano-(3-hidroxifenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico     | A-2 | Ácido (R,R)-2-benciloxicarbonilaminociclohexancarboxílico            | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo                  | 407,47 | 408 (M H+)   |
| 40 | Éster bencilico del ácido trans-(2-[[[3-bromo-4-metoxi-fenil]-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico   | A-2 | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico           | Amino-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 500,4  | 519 (M NH4+) |

|    |                                                                                                             |     |                                                                       |                                           |        |             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|-------------|
| 41 | Éster bencilico del ácido trans-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico                             | A-2 | Acido trans-2-benciloxi-carbonilamino-ciclo-hexancarboxílico          | Bisulfato de acetaminoacetoneitrilo       | 315,38 | 316 (M H+)  |
| 42 | Éster 3-cloro-bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D   | Acido trans-2-(3-cloro-benciloxycarbonilamino)-ciclohexancarboxílico  | 2-amino-2-(3-hidroxi-fenil)-acetoneitrilo | 441,91 | 464 (M Na+) |
| 43 | Éster 3-metil-bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D   | Acido trans-2-(3-metilo-benciloxycarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxi-fenil)-acetoneitrilo | 421,49 | 444 (M Na+) |
| 44 | (2-[[[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-                                  | B   | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-       | Cloruro de 4-bifenilcarbonilo             | 497,59 | 498 (M H+)  |

13

|    |                                                                                                                  |   |                                                                                                            |                                     |        |             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|-------------|
|    | amida del ácido cis-bifenil-4-carboxílico                                                                        |   | ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético                                                 |                                     |        |             |
| 45 | Éster fenílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoyl)-ciclohexil]carbámico                    | B | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | Cloroformiato de fenilo             | 377,44 | 378 (M H+)  |
| 46 | [ciano-(3-hidroxifenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-acetilamino-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico | C | Ácido trans-2-(4-acetil-amino-bencensulfonil-amino)-ciclohexancarboxílico                                  | Amino-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 470,55 | 493 (M Na+) |
| 47 | cis-N-[(R)- y (S)-(ciano-fenil-metil-carbamoyl)-ciclohexil]-benzamida                                            | B | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico                                      | Cloruro de ácido benzoico           | 361,44 | 362 (M H+)  |

74b

|    |                                                                                                              |     |                                                                       |                                                        |        |              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------|--------------|
| 48 | Éster 3-metoxi-bencílico del ácido trans-2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D   | Acido trans-2-(3-metoxi-benciloxycarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 2-amino-2-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo               | 437,49 | 460 (M Na+)  |
| 49 | Éster 4-metil-bencílico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico | D   | Acido trans-2-(4-metil-benciloxycarbonilamino)-ciclohexancarboxílico  | 2-amino-2-3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo                | 421,49 | 441 (M Na+)  |
| 50 | Éster bencílico del ácido cis-{2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico       | A-2 | Acido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico             | Amino-benzo[1,3]-dioxol-5-il-acetonitrilo; clorhidrato | 435,48 | 453 (M NH4+) |
| 51 | Trans-4-ciano-N-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-                                                         | C   | Acido trans-2-(4-ciano-benzoilamino)-                                 | Amino-(3-hidroxi-fenil)-                               | 402,45 | 425 (M Na+)  |

96

|    |                                                                                                                          |     |                                                                                                                          |                                                      |        |             |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------|-------------|
|    | carbamoil)-ciclohexil)-benzamida                                                                                         |     | ciclohexancarboxílico                                                                                                    | acetonitrilo                                         |        |             |
| 52 | Éster 4-metoxi-bencilico del ácido trans-2-([ciano-(3-hidroxifenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico              | D   | Acido trans-2-(4-metoxi-benciloxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico                                                    | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo              | 437,49 | 460 (M H+)  |
| 53 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-ciclopentil-propionilamino)-ciclohexancarboxílico | B   | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | Cloruro de ciclopentil-propionilo                    | 441,57 | 442 (M H+)  |
| 54 | Éster bencilico del ácido (2-([ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico (1 cis-racemato)       | A-2 | Acido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                                | Amino-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 451,53 | 474 (M Na+) |

96

|    |                                                                                                                      |   |                                                                                                                          |                                 |        |            |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------|------------|
| 55 | Éster 4-nitro-bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)- (ciano-fenil-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico             | B | (Ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético               | Cloroformiato de 4-nitrobencilo | 436,47 | 437 (M H+) |
| 56 | Éster 4-nitro-bencílico de ácido cis-2-[(R) y (S) ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico | B | [ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido cis-2-aminociclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético  | Cloroformiato de 4-nitrobencilo | 496,52 | 497 (M H+) |
| 57 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionilamino)-ciclohexancarboxílico   | B | [ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético | Cloruro de 3-fenilpropionilo    | 449,55 | 450 (M H+) |

9

|    |                                                                                                                                                  |   |                                                                                                                                    |                                         |        |                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|--------------------------|
| 58 | [[ <i>(R)</i> - y <i>(S)</i> -ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido <i>cis</i> -2-(ciclopropancarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido <i>cis</i> -2-amino-ciclohexan-carboxílico, compuesto con ácido trifluoracético | Cloruro de ciclopropancarbonilo         | 385,46 | 386 (M H <sup>+</sup> )  |
| 59 | Éster ciclopentílico del ácido <i>cis</i> -2-[[ <i>(R)</i> - y <i>(S)</i> -(ciano-fenil-metil-carbamoi)]-ciclohexil]-carbámico                   | B | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido <i>cis</i> -2-amino-ciclohexan-carboxílico; compuesto con ácido trifluoracético                | Cloroformiato de ciclopentilo           | 369,46 | 370 (M H <sup>+</sup> )  |
| 60 | Éster 3- <i>p</i> -tolil-propílico del ácido <i>trans</i> -2-[[ciano-(3-hidroxifenil)-metil]-carbamoi]-ciclohexil)-carbámico                     | D | Ácido <i>trans</i> -2-(3- <i>p</i> -tolil-propoxycarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico                                            | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 449,55 | 472 (M Na <sup>+</sup> ) |

96

|    |                                                                                                                  |   |                                                                                                                            |                                            |        |             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|-------------|
| 61 | Éster bencilico del ácido cis-[2-((R)- y (S)-1-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-carbámico               | A | Ácido cis-2-benciloxi-carbamoilamino-ciclohexancarboxílico                                                                 | 2-amino-4-metilo-pentanitrilo; clorhidrato | 371,48 | 394 (M Na+) |
| 62 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de fenoxiacetilo                   | 451,52 | 452 (M H+)  |
| 63 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico             | C | Ácido trans-2-(2-fenoxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico                                                                 | Amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo       | 407,47 | 408 (M H+)  |
| 64 | Éster bencilico del ácido cis-2-((R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetil-fenil)-metil]-                                   | A | Ácido cis-2-benciloxi-carb nitrilo-ciclohexancarboxílico                                                                   | Amino-(2,4-dimetil-fenil)-acetonitril ;    | 419,52 | 420 (M H+)  |

76

|    |                                                                                                                          |     |                                                                                                              |                                                     |        |            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|------------|
|    | carbamoil}-ciclohexil)-carbámico                                                                                         |     |                                                                                                              | clorhidrato                                         |        |            |
| 65 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido cis-2-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]-ciclohexancarboxílico | B   | [ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico                          | Cloruro de 4-clorofenilfenoxi-acetilo               | 485,97 | 486 (M H+) |
| 66 | [ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido ciclohexancarboxílico                                                  | A-2 | Ácido ciclohexancarboxílico                                                                                  | Amino-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 302,38 | 303 (M H+) |
| 67 | ((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(2-fenil-sulfanil-acetilamino-ciclohexancarboxílico                  | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético | Cloruro de (fenil-tio)acetilo                       | 407,54 | 408 (M H+) |

96

|    |                                                                                                                           |   |                                                                                                                             |                                         |        |             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|-------------|
| 68 | Éster 3-(4-cloro-fenil)-propílico del ácido trans-(2-{{ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil}-carbamoil}ciclohexil)-carbámico     | D | Ácido trans-2-[3-(4-cloro-fenil)-propoxicarbonylamino]-ciclohexan-carboxílico                                               | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 469,97 | 470 (M H+)  |
| 69 | {{(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil}-amida del ácido cis-2-(2-fenilsulfanil-acetilamino)-ciclohexan-carboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexan-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de (feniltio)acetilo            | 467,59 | 468 (M H+)  |
| 70 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-métel]-amida del ácido trans-2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-ciclohexan-carboxílico    | C | Ácido trans-2-(benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilamino)-ciclohexan-carboxílico                                                | Amino-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo     | 455,49 | 478 (M Na+) |

16

|    |                                                                                                            |     |                                                                                                             |                                       |        |            |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|------------|
| 71 | Trans-N-(2-{{ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil} carbamoil}-ciclohexil)-4-fluoro-benzamida                      | C   | Ácido trans-2-(4-fluoro-benzoilamino)-ciclohexancarboxílico                                                 | Amino-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo   | 395,43 | 396 (M H+) |
| 72 | ((R)-y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenoxi-acetil-amino)-ciclohexan-carboxílico | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de 4-clorofenoxiacetilo       | 425,91 | 426 (M H+) |
| 73 | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionil-amino)-ciclohexancarboxílico                  | A-2 | Ácido cis-2-benciloxi-carbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                   | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato | 389,5  | 390 (M H+) |
| 74 | [(R) y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-                                        | B   | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-                                             | Cloruro de fenilacetilo               | 435,52 | 436 (M H+) |

106

|    |                                                                                                                             |   |                                                                                                                                            |                                             |        |                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|-----------------|
|    | fenilacetilamino-<br>ciclohexancarboxílico                                                                                  |   | ciclohexancarboxílico;<br>compuesto con ácido<br>trifluoroacético                                                                          |                                             |        |                 |
| 75 | [(R) y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)metil]-<br>amida del ácido cis-2-<br>fenilmetansulfonilamino-<br>ciclohexancarboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-<br>metil]-amida del ácido cis-<br>2-amino-ciclohexancar-<br>boxílico; compuesto con<br>ácido trifluoroacético | Cloruro de alfa-<br>toluensulfonilo         | 471,58 | 489 (M<br>NH4+) |
| 76 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-<br>metil]-amida del ácido<br>trans-2-(2-fenilsulfanil-<br>acetilamino)-<br>ciclohexancarboxílico  | C | Ácido trans-2-(2-<br>fenilsulfanil-acetil-amino)-<br>ciclohexancarboxílico                                                                 | Amino-(3-<br>hidroxifenil)-<br>acetonitrilo | 423,53 | 424 (M<br>H+)   |
| 77 | Éster bencilico del ácido<br>cis-[2-(R) y (S)-1-ciano-<br>hexilcarbamoil]-<br>ciclohexil]-carbámico                         | A | Ácido cis-2-benciloxi-<br>carbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico                                                                          | 2-amino-heptanitrilo<br>clorhidrato         | 385,51 | 386 (M<br>H+)   |

104

|    |                                                                                                                       |   |                                                                                                                            |                                         |        |            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|------------|
| 78 | ((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(2-fenoxi-acetilamino-ciclohexancarboxílico                       | B | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico                                                      | Cloruro de fenoxiacetilo                | 391,47 | 392 (M H+) |
| 79 | (2-{{ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-isoxazol-5-carboxílico               | C | Ácido trans-2-[(isoxazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexancarboxílico                                                          | Amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo    | 368,39 | 368 (M H+) |
| 80 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(3-ciclohexilcarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro del ácido ciclohexancarboxílico | 427,54 | 428 (M H+) |

102

|    |                                                                                                                      |   |                                                                                                                            |                                         |        |                         |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|-------------------------|
| 81 | Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil-carbámico       | D | Ácido 2-(4-trifluoro-metil-benciloxi-carbonilamino)-ciclohexancarboxílico                                                  | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 475,47 | 476 (M H <sup>+</sup> ) |
| 82 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(ciclobutancarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de ciclobutancarbonilo          | 399,49 | 400 (M H <sup>+</sup> ) |
| 83 | [(R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenil-acetil-amino)-ciclohexancarboxílico            | B | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético                | Cloruro de 4-clorofenilacetilo          | 409,92 | 410 (M H <sup>+</sup> ) |

|    |                                                                                                                           |     |                                                                                                                            |                                       |        |              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|--------------|
| 84 | ((R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(ciclopentacarbonil-amino-ciclohexancarboxílico                       | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético                | Cloruro de ciclopentacarbonilo        | 353,46 | 354 (M H+)   |
| 85 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-ciclohexancarboxílico | B   | [ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro del ácido 4-clorofenilacético | 469,97 | 470 (M H+)   |
| 86 | Éster bencilico del ácido (1S, 2R)-{2-(R)- y (S)-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico                    | A-2 | Ácido (1S, 2R)-2-benciloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                              | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato | 391,47 | 390 (M -H)   |
| 87 | Éster bencilico del ácido (1S, 2R)-{2-(R)- y (S)                                                                          | A-2 | Ácido (1S, 2R)-{2-benciloxicarb nilamino-                                                                                  | Amino-(3-met xi-fenil)-               | 421,5  | 439 (M NH4+) |

104

|    |                                                                                                                    |   |                                                                                                                        |                                     |        |            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------|
|    | {[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil}-ciclohexil)-carbámico                                                   |   | ciclohexancarboxílico                                                                                                  | acetonitrilo; clorhidrato           |        |            |
| 88 | (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-amida del ácido trans-quinoxalina-2-carboxílico         | C | Ácido trans-2-[(quinoxalin-2-carbonil)-amino]-ciclohexancarboxílico                                                    | Amino-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 429,48 | 430 (M H+) |
| 89 | [(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(2-benciloxi-acetilamino)-ciclohexancarboxílico | B | [ciano-(3,4-dimetoxifenil) metil]amida de ácido cis-2-aminociclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de benciloxiacetilo         | 465,55 | 466 (M H+) |
| 90 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-ciclohexancarboxílico          | C | Ácido trans-2-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-ciclohexancarboxílico                                                        | Amino-(3-hidroxifenil)-acetonitrilo | 397,5  | 398 (M H+) |

|    |                                                                                                                        |   |                                                                                                                          |                                       |        |                                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|---------------------------------|
| 91 | Éster bencilico del ácido<br>cis-[2-((R)- y (S)-1-ciano-<br>propilcarbamoil)-<br>ciclohexil]-carbámico                 | A | Ácido cis-2-<br>benciloxycarbonilamino-<br>ciclohexancarboxílico                                                         | 2-amino-butironitrilo;<br>clorhidrato | 343,42 | 344 (M<br>H+)                   |
| 92 | ((R)- y (S)-ciano-fenil-<br>metil-amida del ácido cis-<br>2-fenilacetilamino-<br>ciclohexancarboxílico                 | B | (ciano-fenil-metil)-amida del<br>ácido cis-2-amino-<br>ciclohexancarboxílico;<br>compuesto con ácido<br>trifluoroacético | Cloruro de<br>fenilacetilo            | 375,47 | 376 (M<br>H+)<br>398 (M<br>Na+) |
| 93 | ((R) y (S)-ciano-fenil-<br>fenil-metil-amida del<br>ácido cis-2-(2-benciloxi-<br>acetilamino-<br>ciclohexancarboxílico | B | (ciano-fenil-metil)-amida del<br>ácido cis-2-amino-<br>ciclohexancarboxílico;<br>compuesto con ácido<br>trifluoroacético | Cloruro de<br>benciloxiacetilo        | 405,5  | 406 (M<br>H+)                   |
| 94 | ((R) y (S)-ciano-fenil-<br>metil-amida del ácido cis-<br>2-(ciclo-propancarbonil-                                      | B | (ciano-fenil-metil)-amida del<br>ácido cis-2-amin -<br>ciclohexancar-                                                    | Cloruro de<br>ciclo propancarbonil    | 325,41 | 326 (M<br>H+)                   |

104

|    |                                                                                                                          |   |                                                                                                                          |                                          |        |               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------|---------------|
|    | amino-<br>ciclohexancarboxílico                                                                                          |   | boxílico; compuesto con<br>ácido trafluoroacético                                                                        |                                          |        |               |
| 95 | ((R) y (S)-ciano-fenil-<br>metil-amida del ácido cis-<br>2-(3-ciclo-pentil-<br>propionil-amino-<br>ciclohexancarboxílico | B | (ciano-fenil-metil)-amida del<br>ácido cis-2-amino-<br>ciclohexancarboxílico;<br>compuesto con ácido<br>trifluoroacético | Cloruro de<br>ciclopentil-propionilo     | 381,52 | 382 (M<br>H+) |
| 96 | ((R) y (S)-ciano-fenil-<br>metil-amida del ácido cis-<br>2-(ciclopentancarbonil-<br>amino)-<br>ciclohexancarboxílico     | B | (ciano-fenil-metil)-amida del<br>ácido cis-2-amino-<br>ciclohexancarboxílico;<br>compuesto con ácido<br>trifluoroacético | Cloruro de ciclopen-<br>tancarboxílico   | 413,52 | 414 (M<br>H+) |
| 97 | (2-[[ciano-(3-hidroxi-<br>fenil)-metil]-carbamoil]-<br>ciclohexil)-amida del<br>ácido trans-tiofen-2-<br>carboxílico     | C | Ácido trans-2-[(tiofen-2-<br>carbonil)-amino]-<br>ciclohexancarboxílico                                                  | Amino-(3-hidroxi-<br>fenil)-acetonitrilo | 383,47 | 384 (M<br>H+) |

107

|     |                                                                                                    |     |                                                                                                             |                                                  |        |                           |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|---------------------------|
| 98  | ((R) y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-propionilamino-ciclohexancarboxílico   | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de 3-fenilpropionilo                     | 389,5  | 390 (M H+)                |
| 99  | ((R) y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-fenilmetansulfonilamino-ciclohexancarboxílico   | B   | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético | Cloruro de alfa-toluensulfonilo                  | 411,52 | 412 (M H+)<br>434 (M Na+) |
| 100 | Éster bencilico del ácido trans-2-([ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil)-ciclohexil)-carbámico | A-2 | Ácido trans-2-beniloxicarbonilamino-ciclohexancarboxílico                                                   | Amino-(3-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 421,5  | 439 (M NH4+)              |
| 101 | [ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxifenilamino)-ciclohexancarboxílico    | E   | Ácido 2-(4-etoxifenilamino)-ciclohexancarboxílico                                                           | 2-amino-2-(3-hidroxifenil)-acet nitril           | 393,49 | 394 (M H+)                |

|     |                                                                                                       |   |                                                    |                                                        |        |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------|------------|
| 102 | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico                  | E | Ácido 2-(4-etoxifenil-amino)-ciclohexancarboxílico | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato                  | 377,49 | 378 (M H+) |
| 103 | [(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico        | E | Ácido 2-(4-etoxifenil-amino)-ciclohexancarboxílico | Amino-(3-bromo-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato        | 456,39 | 456 (M H+) |
| 104 | [benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenil-amino)-ciclohexancarboxílico | E | Ácido 2-(4-etoxifenil-amino)-ciclohexancarboxílico | Amino-benzo[1,3]-dioxol-5-il-acetonitrilo; clorhidrato | 421,5  | 422 (M H+) |
| 105 | [ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-amida del ácido cis-2-(4-etoxi-fenilamino)-ciclohexancarboxílico       | E | Ácido 2-(4-etoxifenil-amino)-ciclohexancarboxílico | Amino-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato       | 407,52 | 408 (M H+) |

107

|     |                                                                                                                  |   |                                                             |                                                       |         |            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|------------|
| 106 | (benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-amida del ácido cis-2-fenilamino-ciclohexancarboxílico                       | E | Ácido cis-2-fenilamino-ciclohexancarboxílico                | Amino-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetonitrilo; clorhidrato | 377,45  | 378 (M H+) |
| 107 | (ciano-fenil-metil)-amida del ácido 2-fenilamino-ciclohexancarboxílico                                           | E | Ácido cis-2-fenilamino-ciclohexancarboxílico                | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato                 | 333,44  | 334 (M H+) |
| 108 | Éster bencilico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxifenil)-metil]-carbamoil)-ciclopentil)-carbámico | A | Ácido cis-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico   | Amino-(3,4-dimetoxifenil)-acetonitrilo; clorhidrato   | 437,49  | 438 (M H+) |
| 109 | Éster bencilico del ácido trans-(2-([3-cloro-fenil-ciano-metil]-carbamoil)-cicl pentil)-carbámico                | A | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico | Amino-(3-cloro-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato       | 411,89+ | 412 (M H+) |

146

|     |                                                                                                    |   |                                                             |                                                  |        |             |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|-------------|
| 110 | Éster bencilico del ácido trans-2-{{ciano-(3-metoxi-fenil-metil)-carbamoil}-ciclopentil}-carbámico | A | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico | Amino-(3-metoxi-fenil)-acetonitrilo; clorhidrato | 407,47 | 425 (M NH+) |
| 111 | Éster bencilico del ácido trans-2-{{ciano-fenil-metil-carbamoil}-ciclopentil}-carbámico            | A | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico | Amino-fenil-acetonitrilo; clorhidrato            | 377,44 | 395 (M NH+) |
| 112 | Éster bencilico del ácido trans-2-{{ciano-m-tolil-metil-carbamoil}-ciclopentil}-carbámico          | A | Ácido trans-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico | Amino-m-tolil-acetonitrilo; clorhidrato          | 391,47 | 492 (M H+)  |
| 113 | Éster bencilico del ácido cis-2-{{ciano-ciclopropil-metil-carbamoil}-ciclohexil}-carbámico         | A | Ácido cis-2-benciloxicarbonilamino-ciclopentancarboxílico   | Amino-ciclo-propil-acetonitrilo;                 | 355,44 | 356 (M +H)  |

144

|     |                                                                                        |   |                                                                        |                                                                                    |        |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| 114 | Éster 2-cloro-bencílico del ácido cis-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico  | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster 2-cloro-bencílico del ácido carbónico | 349,82 | 351 (M +H) |
| 115 | Éster 2-bromo-bencílico del ácido cis-[2-(cianometil)-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster 2-bromo-bencílico del ácido carbónico | 394,27 | 395 (M +H) |
| 116 | Éster 3-nitro-bencílico del ácido cis-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico  | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster 3-nitro-bencílico de ácido carbónico  | 360,37 | 361 (M +H) |

112

|     |                                                                                          |   |                                                                        |                                                                                       |        |            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| 117 | Éster 4-cloro-bencilico del ácido cis-[4-(cianometil-carbamoi)-ciclohexil]-carbámico     | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del éster 4-cloro-bencilico de ácido carbónico     | 349,82 | 351 (M +H) |
| 118 | Éster 3,4-dicloro-bencilico del ácido cis-[4-(cianometil-carbamoi)-ciclohexil]-carbámico | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico-del éster 3,4-dicloro-bencilico de ácido carbónico | 384,27 | 385 (M +H) |
| 119 | Éster 3-cloro-bencilico del ácido cis-[4-(cianometil-carbamoi)-ciclohexil]-carbámico     | G | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico-del éster 3-cloro-bencilico del ácido carbónico    | 349,82 | 351 (M +H) |
| 120 | Éster 2-cloro-bencilico del ácido trans-[4-(cian metil-                                  | G | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil-                          | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico                                                    | 349,82 | 351 (M +H) |

|     |                                                                                          |   |                                                                          |                                                                                    |        |            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
|     | carbamoil)-ciclohexil]-carbámico                                                         |   | amino)-ciclohexancarboxílico                                             | del éster 2-cloro-bencilico del ácido carbónico                                    |        |            |
| 121 | Éster 2-bromo-bencilico del ácido trans-[4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico  | G | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilico del éster 2-bromo-bencilico del ácido carbónico | 349,27 | 395 (M +H) |
| 122 | Éster 3-nitro-bencilico del ácido trans-[4-(ciano-metil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico | G | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | 360,37                                                                             | 360,37 | 361 (M +H) |
| 123 | Éster fenílico del ácido trans-[4-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-carbámico           | G | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-ciclohexancarboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilico del éster fenílico de ácido carbónico           | 301,35 | 302 (M +H) |

44

|     |                                                                                               |   |                                                                              |                                                                                       |        |            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| 124 | Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido trans-[4-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-carbámico   | G | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilico del éster 3,4-dicloro-bencílico de ácido carbónico | 384,27 | 385 (M +H) |
| 125 | [2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido cis-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico   | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico                                               | 355,4  | 356 (M +H) |
| 126 | [2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido trans-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico                                               | 355,4  | 356 (M +H) |
| 127 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-2-cloro-4-fluoro-benzamida                      | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2-cloro-4-fluoro-benzoico                                                       | 337,78 | 339 (M +H) |

15

|     |                                                                              |   |                                                                              |                                     |        |            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|------------|
| 128 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2-metoxi-3-metil-benzamida     | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2-metoxi-3-metil-benzoico     | 319,4  | 330 (M +H) |
| 129 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,6-dicloro-4-metoxi-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 2,6-dicloro-4-metoxi-benzoico | 368,27 | 369 (M +H) |
| 130 | Cis-n-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-fluoro-4-metil-benzamida       | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico     | 317,37 | 318 (M +H) |
| 131 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-4-metil-benzamida        | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3-fluoro-4-metil-benzoico     | 333,82 | 335 (M +H) |

114

|     |                                                                            |   |                                                                              |                                      |        |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|------------|
| 132 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil-3-bromo-4-metil-benzamida     | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 3-bromo-4-metil-benzoico       | 378,27 | 379 (M +H) |
| 133 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-6-cianometil-benzoico        | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 4-ciano-metil-benzoico         | 324,29 | 325 (M +H) |
| 134 | Cis-N-[2-cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,5-di-trifluorometil-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3,5-di-trifluorometil-benzoico | 421,35 | 422 (M +H) |
| 135 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-terc-butil-benzamida         | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 4-terc-butil-benzoico          | 341,46 | 342 (M +H) |

115

|     |                                                                        |   |                                                                              |                                 |        |            |
|-----|------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------|------------|
| 136 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-6-metoxi-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3-cloro-6-metoxi-benzoico | 349,82 | 351 (M +H) |
| 137 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-6-metoxi-benzamida | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 3-cloro-6-metoxi-benzoico | 349,82 | 351 (M +H) |
| 138 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-cloro-benzamida          | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3-cloro-benzoico          | 319,79 | 321 (M +H) |
| 139 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-acetilamino-benzamida    | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 3-acetil-amino-benzoico   | 342,4  | 343 (M +H) |

148

|     |                                                                       |   |                                                                              |                               |        |            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|------------|
| 140 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3-acetilamino-benzamida | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 3-acetil-amino-benzoico | 342,4  | 343 (M +H) |
| 141 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetilamino-benzamida   | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 4-acetil-amino-benzoico | 342,4  | 343 (M +H) |
| 142 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetilamino-benzamida | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 4-acetil-amino-benzoico | 342,4  | 343 (M +H) |
| 143 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetil-benzamida        | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 4-acetil-amino-benzoico | 327,39 | 328 (M +H) |

149

|     |                                                                            |   |                                                                              |                                      |        |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|------------|
| 144 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-acetil-benzamida           | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 4-acetil-benzoico              | 327,39 | 328 (M +H) |
| 145 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2-cloro-5-(metiltio)-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 2-cloro-5-(metiltio)- benzoico | 365,88 | 367 (M +H) |
| 146 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,3-dicloro-benzamida          | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico   | Ácido 2,3-dicloro-benzoico           | 354,24 | 355 (M +H) |
| 147 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,3-dicloro-benzamida        | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2,3-dicloro-benzoico           | 354,24 | 355 (M +H) |

98

|     |                                                                   |   |                                                                            |                            |        |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------|------------|
| 148 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,4-dicloro-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2,4-dicloro-benzoico | 354,24 | 355 (M +H) |
| 149 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,5-dicloro-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2,5-dicloro-benzoico | 354,24 | 355 (M +H) |
| 150 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-2,6-dicloro-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 2,6-dicloro-benzoico | 354,24 | 355 (M +H) |
| 151 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico | Ácido 3,4-dicloro-benzoico | 354,24 | 355 (M +H) |

121

..  
..

|     |                                                                                         |   |                                                                                                              |                             |        |            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------|------------|
| 152 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida                     | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico                                 | Ácido 3,4-diclorobenzoico   | 354,24 | 355 (M +H) |
| 153 | Cis-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,4-dicloro-benzamida                       | H | Ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico                                   | Ácido 3,5-diclorobenzoico   | 354,24 | 355 (M +H) |
| 154 | Trans-N-[2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-3,5-dicloro-benzamida                     | H | Ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmometoxicarbonil-amino)-ciclohexan-carboxílico                                 | Ácido 3,5-diclorobenzoico   | 354,24 | 355 (M +H) |
| 155 | Cis-2-[(4-clorofenil)-acetil]amino)-N-[ciano-(ciclopropil)-metil]-ciclohexancarboxamida | I | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Ácido 4-cloro-fenil-acético | 373,89 | 375 (M +H) |

120

|     |                                                                                              |   |                                                                                                              |                                    |        |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------|------------|
| 156 | Cis-N-{ciano(ciclopropil)-metil]-2-[[3-(3-metoxifenil)propanoil-amino}-ciclohexancarboxamida | I | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Ácido 3-(3-metoxifenil)-propionico | 383,49 | 384 (M +H) |
| 157 | Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]-amino)carbonil)ciclohexil-4-etoxibenzamida              | I | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Ácido 4-etil-benzoico              | 353,47 | 354 (M +H) |
| 158 | Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]-amino)carbonil)ciclohexil-4-etoxibenzamida              | I | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Ácido 4-etoxibenzoico              | 353,47 | 370 (M +H) |
| 159 | Cis-N-[2-([ciano-(ciclopropil)metil]-amino)carbonil)-ciclohexil-4-metoxibenzamida            | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 4-metoxibenzoilo        | 355,44 | 370 (M +H) |

123

|     |                                                                                        |   |                                                                                                              |                                 |          |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|------------|
| 160 | Trans-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-4-metoxibenzamida   | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 4-metoxibenzoilo     | 4-355,44 | 356 (M +H) |
| 161 | Trans-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-4-etilbenzamida     | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 4-etilbenzoilo       | 4-353,47 | 354 (M +H) |
| 162 | Cis-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-3,4-difluorobenzamida | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 3,4-difluorobenzoilo | 4-361,39 | 362 (M +H) |
| 163 | Cis-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-4-ciano-benzamida     | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 4-cianobenzoilo      | 4-350,42 | 351 (M +H) |

124

|     |                                                                                           |   |                                                                                                              |                                    |        |            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------|------------|
| 164 | Cis-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-4-terc-butilbenzamida    | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 4-terc-butil-benzoilo   | 381,52 | 383 (M +H) |
| 165 | Cis-N-[2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)-ciclohexil-3,4,5-trimetoxibenzamida | F | Sal del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclo-propil-metil)-amida del ácido cis-2-amino-ciclohexancarboxílico | Cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo | 415,49 | 416 (M +H) |

125

Se usaron los siguientes métodos:

**METODO A:** Acoplamiento de los aminoácidos protegidos con aminonitrilos.

Una solución de 1 eq. de ácido cis-2-bencíloxycarbonilamino-ciclohexancarboxílico, 7 eq de N-metilmorfolina, 0,2 eq de HOBt y 2,4 eq de EDCI en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añade a 1,1-1,3 eq de aminotirilo-HCl. Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se extrae con HCl 1N y se evapora el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los compuestos se purifican por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2 mm.I.D.x50 mm, N° de serie DN 1020

método:

Flujo: 40 ml/min

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| 0 min   | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 0,2 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,7 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,8 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 4,9 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Model SD-1, UV-1

**METODO A-2:**

Se disuelven el aminoácido protegido, aminonitrilo, TPTU (Tetrafluoroborato de 0-1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-1 N,N,N',N'-tetrametiluronio) y una base de Hunigs (N-etildisopropilamina) en MeCN. La mezcla se agita a TA durante 6-16 h. La solución se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con H<sub>2</sub>O. Las capas acuosas se extraen con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna.

Rendimiento 60-90%

124  
125

**METODO B:**

La mezcla bruta de aminoácido-amida-trifluoroacetato (educto 1) + a. Carbonilcloruro (educto 2) o b. sulfonilcloruro (educto 2) + trietilamina.

Se añade a una solución de 1 eq de amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético (educto 1) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una solución de 1,1 eq de carbonilcloruro (educto 2) o sulfonilcloruro (educto 2) o isotiocianato (educto 2) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta mezcla se añade 2,1 eq. de trietilamina. Después de agitar durante toda la noche a TA se añade ácido fórmico, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evapora y el compuesto se purifica por HPLC:

columna: HP-CombiHT XDB-C18, 21,2 mmI.D.x50 mm, N° de serie DN 1020

método:

Flujo: 40 ml/min

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| 0 min   | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 0,2 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,7 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 4,8 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 4,9 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Model SD-1, UV-1

**METODO C:**

El ácido trans-ciclohexancarboxílico (educto 1, 1 equiv) se disuelve en CH<sub>3</sub>CN (0,2M). Se añade a la solución a TA una solución de TPTU (1 equiv), DIPEA (4 equiv) en CH<sub>3</sub>CN seco (0,2 M). El amino-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo (educto 2, 1 equiv) se disuelve en CH<sub>3</sub>CN (0,2M) y la mezcla se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo se disuelve en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN y se purifica por HPLC.

columna: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mmI.D; S-5 um, 120 A

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| método: | Flujo: 40 ml/min           |
| 0 min   | 90% agua, 10% acetonitrilo |
| 0,1L    | 90% agua, 10% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,7 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 5,8 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Model SD-1, UV-1

**METODO D:**

La reacción se puede llevar a cabo convenientemente por disolución del ácido trans-amino-carboniloxi-ciclohexancarboxílico (educto 1) en DMF y adición de TPTU (1 equiv), una base de Hunigs (4 equiv), el 2-Amino-2-(3-hidroxi-fenil)-acetonitrilo (educto 2, 1 equiv), el en DMF y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se puede filtrar y el producto se puede obtener por HPLC.

columna: YMC; CombiPrep ODS\_AQ; 50\*20 mml.D; S-5 um, 120 A

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| método: | Flujo: 40 ml/min           |
| 0 min   | 90% agua, 10% acetonitrilo |
| 0,1L    | 90% agua, 10% acetonitrilo |
| 3,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,5 min | 5% agua, 95% acetonitrilo  |
| 5,7 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |
| 5,8 min | 80% agua, 20% acetonitrilo |

máquina: Sistema Prep HPLC Dynamax Model SD-1, UV-1

Convenientemente, el ácido trans-aminocarboniloxi-ciclohexancarboxílico (educto 1) se obtiene por adición de carbonato mezclado en THF (preparado a partir del correspondiente alcohol, 4-nitrofenilcloroformiato y piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) al

aminoácido correspondiente disuelto en  $\text{NaCHO}_3$  acuoso al 10%. La mezcla de reacción se agita enérgicamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completar la reacción, el compuesto resultante se aísla por métodos conocidos por aquellos entendidos en el tema, p.e. extracción.

#### METODO E:

Una solución de ácido 2-fenilamino-ciclohexancarboxílico (educto 1, 1 eq), 3 eq de N-etildiisopropilamina y 1 eq de TPTU en acetonitrilo se añade a 1 eq de hidrocloreto de amino-fenil-acetonitrilo (educto 2). Después de agitar durante toda la noche, el solvente se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con una solución de hidrogenocarbonato sódico (3x) y salmuera. La solución se seca con sulfato sódico y se evapora. El compuesto se purifica por cromatografía flash (gel de sílice).

#### METODO F:

DIPEA (diisopropiletilamina) (3 equivalentes) se añade a una solución del ácido acético de la (1-ciano-1-ciclopropil-metil)-amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico (1 equivalente) en CECIL (anhidro, 5ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. El cloruro de ácido (1 equivalente) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lava con HCl acuoso 1N y  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por TLC preparativa (sílice; hexano: EtOAc 1:1) para dar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 60-85%.

#### METODO G:

A 1 eq de glicina enlazado en resina Rink en DMF se añade 3 eq. del Educto 1, 3 eq. de EDC1, 1 eq. de HOBT, y 9 eq. de NMM. La reacción se agita durante toda la noche a TA. El solvente se elimina y la resina se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, y otra vez tres veces con diclorometano.

La resina se suspende en DMF y se añade piperidina 20%. Transcurridos 30 minutos de tiempo de reacción a TA, el solvente se elimina por filtración. La resina se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, y otra vez tres veces con diclorometano. La resina se suspende de nuevo en DMF y se añade 3 eq. del carbonato de succinimidilo (educto 2). La reacción se agita durante toda la noche a TA. La resina se filtra y se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, y otra vez tres veces con diclorometano. La resina se suspende entonces en una solución al 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano. Transcurridos 30 minutos de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la resina se filtra y se lava una vez con diclorometano. El filtrado se concentra a la sequedad para obtener la amida. La amida se somete a deshidratación usando reactivo de Burgess. La amida se diluye en diclorometano o en el caso trans en 1,4dioxano. Se añade 1 eq. de Burgess y la reacción se agita durante 2 hs. adicionales. La mezcla de reacción bruta se evapora a sequedad y se diluye en acetato de etilo. la fase orgánica se lava con una solución al 10% de bicarbonato, agua, y salmuera. La capa orgánica entonces se seca, se filtra y se evapora a sequedad. Si la purificación fuera necesaria, se llevaría a cabo usando HPLC.

Condiciones iniciales de la bomba de HPLC Shimadzu:

|                              |                                 |
|------------------------------|---------------------------------|
| A%                           | 80, (H <sub>2</sub> O(0,1 TFA)) |
| B%                           | 20, (CH <sub>3</sub> CN)        |
| Flujo (mL/min):              | 2,500                           |
| Tiempo de parada (minutos):  | 10,0                            |
| Presión alta (psi):          | 4000                            |
| Presión baja (psi):          | 0                               |
| Temperatura de fijación (C): | 40                              |
| Temperatura límite (C):      | 45                              |

Tabla de gradiente por tiempo de Shimadzu HPLC Pump

La tabla de gradiente por tiempo contiene 5 entradas que son:

Tiempo, A%, B%, Flujo, Curva

1'00, 80, 20 2'50, 6

3'00, 65, 35, 2'50, 6

5'00, 45, 55, 2'50, 6

7'00, 75, 25, 2'50, 6

10'00, 80, 20, 2'50, 6

#### METODO H:

A 1 eq de glicina enlazada en resina Rink en DMF se añade 3 eq. del Educto 1, 3 eq. de EDCI, 1 eq. de HORT, y 0 eq. de NMM. La reacción se agita durante toda la noche a TA. El solvente se elimina y la resina se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, de nuevo tres veces con diclorometano. La resina se suspende en DMF y se añade piperidina 20%. Después de 30 minutos de tiempo de reacción a TA, el solvente se elimina por filtración. La resina se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, y de nuevo tres veces con diclorometano. La resina se suspende de nuevo en DMF y se añade 3 eq. del ácido carboxílico (educto 2), a lo largo de 3 eq. de EDCI, 1 eq. de HOBt, y 9 eq. de NMM. La reacción se agita durante toda la noche a TA. La resina se filtra y se lava tres veces con diclorometano, 3 veces con metanol, y otra vez tres veces con diclorometano. La resina se suspende en una solución al 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano. Transcurridos 30 minutos de tiempo de reacción a TA, la resina se filtra y se lava una vez con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad para obtener la amida. La amida se somete a dishidratación usando reactivo de Burgess. La amida se diluye en diclorometano o en el caso trans en 1,4 dioxano. Se añade 1 eq. de Burgess y la reacción se agita durante 2 hs. a TA, después de lo cual se añade un segundo eq. De Burgess y la reacción se agita durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción bruta se evapora

a sequedad y se diluye en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución al 10% de bicarbonato, agua, y salmuera. La fase orgánica entonces se seca, se filtra y se evapora a sequedad. Si la purificación es necesaria, se lleva a cabo usando HPLC.

#### Método I

HOBt (2 equivalentes) se añaden a la solución del ácido (educto 2, 1 equivalente) en DMF (anhidro, 5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade la sal de ácido acético de la (1-ciano-1-ciclopropilmetil)-amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico (1 equivalente), EDCI (2 equivalentes) y NMM (6 equivalentes) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub> durante toda la noche y se concentra. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava HCl acuoso diluido y NaHCO<sub>3</sub> saturado, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por TLC preparativa (sílice; hexano:EtOAc 2:1) para dar el producto en forma de sólido blanco. Rendimiento: 65-85%.

#### EJEMPLO 9

##### Preparación de Clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropilacetonitrilo

Clanuro sódico (3,5 g, 71,4 mmol) y cloruro de amonio (3,82 g, 71,4 mmol) se disolvieron en H<sub>2</sub> (20 ml) y MeOH (20 ml) y la solución se enfría a 0°C. Se añade una solución de ciclopropancarboxaldehído (5,0 g, 71,3 mmol) en MeOH (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) gota a gota a la mezcla enfriada anterior durante 20 minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos y se añade hidróxido de amonio (28% NH<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>O, 8,64 ml, 142,8 mmol). La mezcla de reacción se deja atemperar a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentra. El residuo se particiona entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separa y se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar un aceite incoloro. Este aceite incoloro se disuelve en Et<sub>2</sub>O (50 ml) y se añade lentamente HCl 4 N en dioxano. El

precipitado blanco se filtra, se lava con Et<sub>2</sub>O, y se seca al vacío durante 2 horas para dar el producto en forma de polvo blanco. Rendimiento: 7,89 g, 83,9%.

Preparación del éster bencilico del ácido 2-[(1-ciano-1-ciclopropil-metil)-carbamoil]-ciclohexil-carbámico

Una solución de ácido 2-benciloxicarbonil-aminociclohexancarboxílico (1,46 g, 5,26 mmol), clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropil-acetonitrilo (0,70 g, 5,27 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,89 g, 5,82 mmol) y N-metilmorfolina (1,07 g, 120,58 mmol) en DMF se enfría a 0°C y se trata con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (2,02 g, 10,54 mmol). La mezcla de reacción se deja atemperar a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentra. El residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava con HCl acuoso diluido y NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar un aceite marrón. Este aceite marrón se purifica mediante cromatografía flash con hexano: EtOAc 6:1 a 3:1 para dar el producto en forma de una espuma blanca. Rendimiento: 1,55 g, 82,8%.

Preparación de la sal de ácido acético de (1-ciano-1-ciclopropil-metil)-amida del ácido 2-amino-ciclohexancarboxílico

A una solución de éster bencilico del ácido 2-[(1-ciano-1-ciclopropil-metil)-carbamoil]-ciclohexil-carbámico (0,15 g, 0,42 mmol) en 50 ml de EtOAc con HOAc 1% (v/v) se añade Pd/C (10%) (0,5 g) cuidadosamente bajo nitrógeno. La mezcla se desgasifica completamente, antes de la reacción el frasco se llena con H<sub>2</sub> a través de un globo. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos. La TLC muestra que el material de partida ha desaparecido. La mezcla de reacción se filtra a través de celite. El filtrado se concentra para dar un aceite amarillo. Rendimiento: 0,17 g, 100%. Las formas aisladas cis- y trans- del producto se obtuvieron partiendo de la correspondiente forma cis- o trans- del derivado ciclohexano.

### **EJEMPLO 10**

#### **Preparación del ácido cis-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonil-amino)-ciclohexancarboxílico**

El ácido cis beta-aminociclohexancarboxílico (1 g, 7 mmol) se disuelve en 18 ml de una solución al 10% de NaCO<sub>3</sub> en agua. Se añade dioxano (10,5 ml) y la solución se enfría en baño de hielo. Se añade cloruro de FMOC (1,8 g, 7 mmol) en porciones y se agita continuamente durante 4 h en baño de hielo. La mezcla de reacción se deja atemperar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se trata por adición de agua a homogeneidad. La fase acuosa se lava con éter dos veces y se acidifica. La capa ácida se extrae con diclorometano 3 x 100 ml. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico y la mezcla de reacción se condensa al vacío. El material sólido se purifica usando cromatografía flash 1:1:0,16 hexanos:acetato de etilo:ácido acético. Se obtiene un rendimiento del 50% de material puro MS 366,2 (M+H).

#### **Preparación del ácido trans-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxi-carbonilamino)-ciclohexancarboxílico**

El ácido trans-beta-aminociclohexancarboxílico (1 g, 7 mmol) se disuelve en 18 ml de una solución 10% de NaCO<sub>3</sub> en agua. Se añade dioxano (10,5 ml) y la solución se enfría en baño de hielo. Se añade cloruro de FMOC (1,8 g, 7 mmol) en porciones y se continúa agitando 4 h en baño de hielo. La mezcla de reacción se deja atemperar a TA durante toda la noche. La reacción se trata por adición de agua a homogeneidad. La fase acuosa se lava con éter dos veces y se acidifica. Una vez hecha la acidificación el material deseado precipita. El precipitado se filtra y se lava y el producto blanco se usa sin necesidad de purificación.

### **Ejemplo A**

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar mediante un método convencional:

| <u>Ingredientes</u>    | <u>por comprimido</u> |
|------------------------|-----------------------|
| Compuesto de fórmula I | 10,0-100,0 mg         |
| Lactosa                | 125,0 mg              |
| Almidón de maíz        | 75,0 mg               |
| Talco                  | 4,0 mg                |
| Estearato de magnesio  | 1,0 mg                |

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden preparar por un método convencional:

| <u>Ingredientes</u>    | <u>Por cápsula</u> |
|------------------------|--------------------|
| Compuesto de fórmula I | 25,0 mg            |
| Lactosa                | 150,0 mg           |
| Almidón de maíz        | 20,0 mg            |
| Talco                  | 5,0 mg             |

Ejemplo C

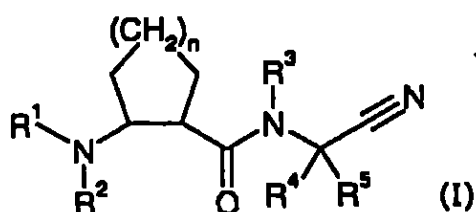
Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| Compuesto de fórmula I           | 3,0 mg       |
| Gelatina                         | 150,0 mg     |
| Fenol                            | 4,7 mg       |
| Agua para soluciones inyectables | hasta 1,0 ml |

# REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

## 1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, arilo, -CO-R<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> representa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, cicloalquilo-alcoxi inferior, cicloalquilo, arilo, arilo, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, arilo-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alqueno inferior, heteroarilo, heteroarilalquilo inferior, o heteroaril-alcoxi inferior,

R<sup>b</sup> representa arilo, aril-alquilo inferior, o heteroarilo

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior

R<sup>3</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo inferior.

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, o arilo,

n es 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

## 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> representa hidrógeno.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>5</sup> representa arilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sup>5</sup> representa fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o alquilo inferior-carbonilo, o en donde R<sup>5</sup> representa benzo[1,3]dioxilo.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>5</sup> representa fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con hidroxilo, metoxilo, metilo, acetoxi, cloro o bromo o en donde R<sup>5</sup> representa benzo[1,3]dioxilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>5</sup> representa fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>5</sup> representa hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>5</sup> representa cicloalquilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>5</sup> representa ciclopropilo.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R<sup>1</sup> representa -CO-R<sup>8</sup> y R<sup>8</sup> es tal como se define en la reivindicación 1.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, cicloalquiloxi, arilo, ariloxi, aril-alquilo inferior, aril-alcoxi inferior, ariloxi-alquilo inferior, aril-S-alquilo inferior, aril-alquenilo-inferior, o heteroaril-alcoxi inferior.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es fenilo sustituido opcionalmente con fenilo, ciano, y/o fluor, o  $R^a$  es benciloxi sustituido opcionalmente con metilo, cloro, fluor, metoxi, nitro, y/o  $\text{CF}_3$ , o  $R^a$  es fenilvinileno, tiofenil-metilen-oxi, ciclopentiloxi, tiofenil-etilen-oxi, naftiloxi, tiofenil-trimetilenoxi, o fenoxi.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es benciloxi, fenilvinileno, tiofen-2-il-metilen-oxi, o tiofen-3-il-metilen-oxi.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es bencilo sustituido opcionalmente con cloro, o fenilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior, o ciano.

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es 4-etil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, o 4-cloro-bencilo.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es heteroarilo.

20. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19, en donde  $R^1$  representa  $-\text{CO}-R^a$  y  $R^a$  es 5-metoxi-benzofuran-2-ilo.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde  $R^1$  representa  $-\text{SO}_2-R$  y  $R^b$  es tal como se define en la reivindicación 1.

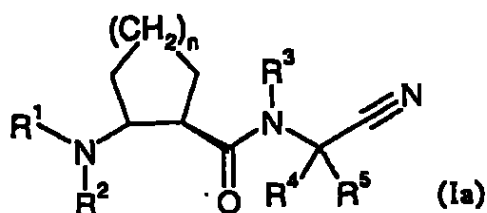
22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 21, en donde  $R^1$  representa  $-\text{SO}_2-R^b$  y  $R^b$  es fenilo sustituido opcionalmente con cloro, ciano y/o metilcarbonil-amino, o  $R^b$  es bencilo o benzo[1,2,5]oxadiazol.

139  
137

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en donde  $R^1$  representa  $-\text{SO}_2\text{-R}^b$  y  $R^b$  es 4-cloro-fenilo.

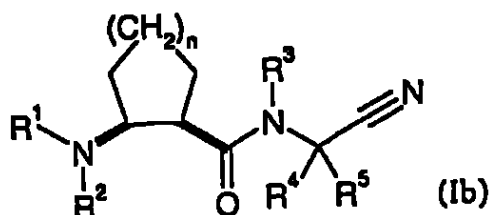
24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde  $R^1$  representa fenilo sustituido opcionalmente con etoxi.

25. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ia)



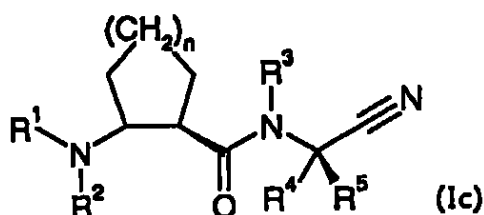
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ib)



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Compuestos caracterizados por la fórmula (Ic)



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, seleccionadas del grupo consistente en

Ester bencílico del ácido (1R,2R)-(2-[(S)-[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[(R)- y (S)-ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acriloilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido (R)-{2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-(R)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido sin-{2-[(S)-(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[(R)- y (S)-[ciano-(2,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-amida del ácido trans-2-(4-cloro-bencensulfonilamino)-ciclohexancarboxílico,

Ester bencílico del ácido trans-{2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-ciano-metil)-carbamoil]-ciclohexil}-carbámico,

Ester bencílico del ácido cis-2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

(R)- y (S)-ciano-fenil-metil-amida del ácido cis-2-(3-fenil-acrolilamino-ciclohexancarboxílico,

Ester bencilico del ácido (2-[[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico (1 cis racemato),

Ester bencilico del ácido cis-(2-(R)- y (S)-(ciano-m-tolil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-3-ilmetílico del ácido (2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(4-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(3-metoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester tiofen-2-ilmetílico del ácido trans-(2-[[ciano-(3-hidroxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-((R) - y (S)-[(3-cloro-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-2-[(ciano-fenil-metil)-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido trans-(2-[[[(3-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico,

Ester bencilico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[(4-bromo-fenil)-ciano-metil]-carbamoil]-ciclohexil)-carbámico, y

Ester bencilico del ácido cis-(2-((R)- y (S)-[ciano-(3,4-dimetoxi-fenil)-metil]-carbamoil]-ciclopentil)-carbámico,

y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, seleccionado del grupo consistente en:

[2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido cis-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

[2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido trans-5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico,

Cis-2-[[[(4-clorofenil)acetil]amino]-N-[ciano(ciclopropil)-metil]ciclohexancarboxamida,

Cis-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]ciclohexil]-4-etilbenzamida,

Cis-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]ciclohexil]-4-etoxibenzamida,

Cis-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]ciclohexil]-4-metoxibenzamida,

Trans-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]-ciclohexil]-4-etilbenzamida,

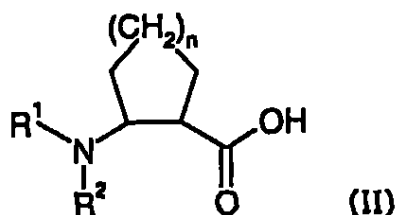
Cis-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]-ciclohexil]-4-cianobenzamida, y

Cis-N-[2-[[[ciano(ciclopropil)metil]amino]carbonil]ciclohexil]-4-terc-butilbenzamida,

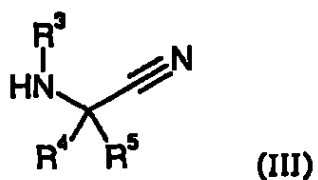
y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



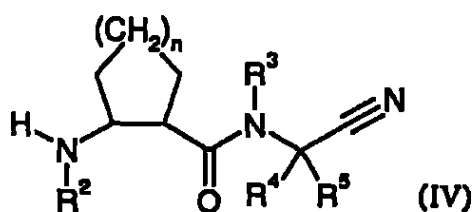
con un compuesto de fórmula (III)



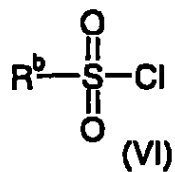
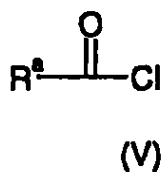
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



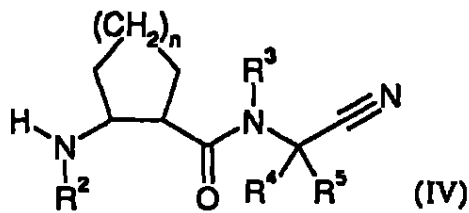
con un compuesto de fórmula (V) o (VI)



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^a$ ,  $R^b$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

31. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, preparado mediante el proceso de la reivindicación 30.

32. Compuestos de fórmula IV



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $n$  son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

33. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

34. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para su uso como sustancias terapéuticas activas en particular en el contexto de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

36. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica.

37. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de osteoporosis, angina de pecho inestable y/o ruptura de la placa aterosclerótica, cuyo método comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, a un ser humano o un animal.

F. Hoffmann  
20686  
~~445~~  
143

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-11-20-640  
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

---

**TRASPASO**

**Caso 20686**

**Yo/Nosotros, los suscritos**

**Tobias Gabriel, químico, ciudadano alemán**

**23 Belchenstrasse**

**D-79539 Loerrach, Alemania**

**Michael Pech, biólogo, ciudadano alemán**

**18B Gruenle**

**D-79258 Hartheim, Alemania**

**Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, química, ciudadana española**

**33 Missionsstrasse**

**CH-4055 Basilea, Suiza**

**CESIONISTA(S), por el presente declaramos que soy/somos el/los inventor(es)**

**único/conjuntos de la invención llamada**

---

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*por la GATE*

029707

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 NOV 26 A 10:42

*[Signature]*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Colombia

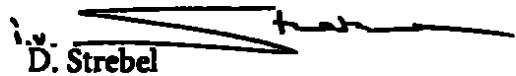
Declaration

The undersigned, Fridolin Klausner, Holder of procuration and Denise Strebel, Mandatory, who are authorized by F. Hoffmann-La Roche AG to sign jointly, herewith declare that the attached copy of the Assignment for European Patent Application No. 00112577.2 filed on June 14, 2000 fully corresponds with the original Assignment.

Basle, Switzerland, November 7, 2002.

F. Hoffmann-La Roche AG

  
Fridolin Klausner

  
D. Strebel

Legalization

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, hereby certify the authenticity of the signatures as the signatures of F. Hoffmann-La Roche AG executed by Fridolin Klausner, Holder of procuration, and Denise Strebel, Mandatory, both Swiss citizens and residents, both personally known to me. Mr. Klausner and Ms Strebel are authorized by the said company to sign jointly.

Basel, this 12-11-2002 (twelfth day of November two thousand and two)

  
Dr. Peter Kuster

Dr. Peter Kuster  
Advokat und Notar  
Peterskirchplatz 12  
Postfach  
CH-4001 Basel

Leg. No. 464

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

*P. Müller*

3. in seiner Eigenschaft als

*Off. Daten*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

*Gen. Konsul*

Besitzi

14. Nov. 2002

5. in Basel (Bâle)

6. am

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

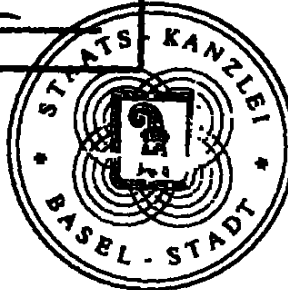
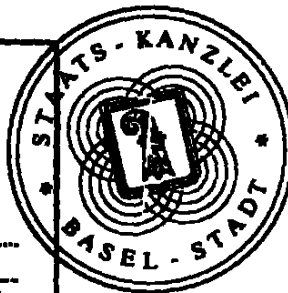
8. unter Nr.

*9'237/17'539*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

*Heidi Fischer*  
Heidi Fischer



# Assignment

I/WE, the undersigned

Tobias Gabriel, chemist, a German citizen  
23 Belchenstrasse  
D-79539 Loerrach, Germany

Michael Pech, biologist, a German citizen  
18B Gruenle  
D-79258 Hartheim, Germany

Rosa Maria Rodriguez Sarmiento, chemist, a Spanish citizen  
33 Missionsstrasse  
CH-4055 Basle, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

**Beta-amino acid nitrile derivatives**

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe  
Filing date(s) : June 14, 2000  
Filing number(s) : 00112577.2

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

**F. Hoffmann-La Roche AG**  
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

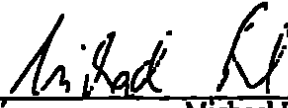
The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

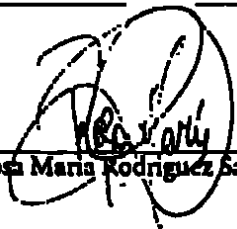
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland, this 10<sup>th</sup> day of July, 2000  
by

  
\_\_\_\_\_  
Tobias Gabriel

  
\_\_\_\_\_  
Michael Pech

  
\_\_\_\_\_  
Rosa Maria Rodriguez Sarmiento

Legalization required

**Legalization.**

**We hereby certify that the signature of the above named**

**Tobias Gabriel, Rosa Maria Rodriguez Sarmiento  
both chemists  
Michael Pech, biologist**

**in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are  
personally known to us, is genuine.**

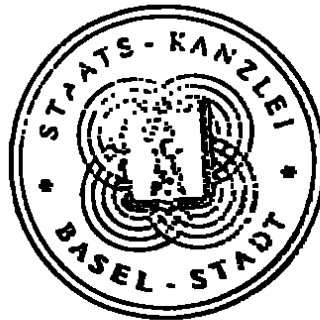
**Basle, Switzerland**

**13. Juli 2000**

**No.**

*8'137*

*Fischer*  
Heidi F. Fischer



**Staatskanzlei des  
Kantons Basel-Stadt**

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

PCT

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 32
- Dibujos de ser esios pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Novillo  
Firma Responsable

10-12-2002  
Fecha: \_\_\_\_\_



Folio 158

2020  
Bogotá DC

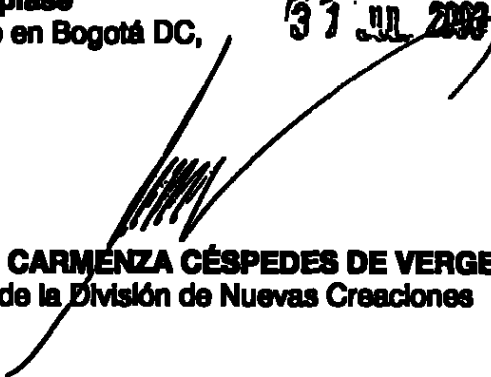
Doctor(a)  
JOSE ANTONIO LLOREDA  
Apoderado(a)

|                    |                                   |                          |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación No.</b>             | <b>02-112071</b>         |
|                    | <b>Solicitud Internacional</b>    | <b>PCT/EP2001/006541</b> |
|                    | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>14/01/2003</b>        |
|                    | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>               |
|                    | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>               |
|                    | <b>Actuación</b>                  | <b>416</b>               |
|                    | <b>Oficio No.</b>                 | <b>876</b>               |
|                    | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>               |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

31 JUL 2003

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051