



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-16657

54. TÍTULO

INHIBIDORES DE PROTEASA DE CISTEINA CON ESTRUCTURA
DE 2-CBANO-4-AMINO-PYRIMIDINA Y ACTIVIDAD INHIBIDORA DE
CATEPSINA K PARA EL TRATAMIENTO DE INFLAMACIONES Y
OTRAS ENFERMEDADES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/506

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BADELE, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR VALDE

22. BOGOTÁ, D. C.,

FEBRERO 25, 2004



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04016657 00000000 Folios: 109
Fecha (MM): 2004-02-25 15:35:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(70)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Liepstrasse 35 CH-4056

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41 6120111 Fax: 41 6120150

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.E. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

5 PCT (16)

Solicitud Internacional No

PCT/EP02/09541

Fecha Agosto 29, 2002

Publicación Internacional No

WO 99/020278 A1

Fecha Marzo 13, 2000

6 TÍTULO (84) INHIBIDORES DE PROTEASA DE MATRIZA CON ESTRUCTURA DE 2-GUANO
4-AMINO-PIRIMIDINA Y ACTIVIDAD INHIBIDORA DE CATEPSINA K PARA EL TRATAMIENTO DE
INFLAMACIONES Y OTRAS ENFERMEDADES

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/506

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Agosto 30, 2001

Agosto 30, 2001

(31) Número de Solicitud

0121026.9

0121024.4

9 Comprobante de pago No. 04-12-356

Fecha Febrero 16, 2004

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **ALTMAN, Eva**
(Tannenweg 5, CH-4153 Reinach, Suiza);
- 2.) **HAYAKAWA, Kenji**
(2.15.7, Nakayama-Satsukidai, Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871, Japón);
- 3.) **IWASAKI, Genji**
(2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046, Japón).

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04016657 00000000 Folios: 109
Fecha (AMD): 2004-02-25 15:55:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,355
FECHA : FEBRERO 16 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
EBECORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4799962	16/02/2004	2,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

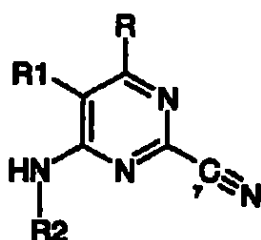
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "INHIBIDORES DE PROTEASA DE CISTEINA CON ESTRUCTURA DE 2-CIANO-4-AMINO-PIRIMIDINA Y ACTIVIDAD INHIBIDORA DE CATEPSINA K PARA EL TRATAMIENTO DE INFLAMACIONES Y OTRAS ENFERMEDADES".

Clase: A61K 31/506


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la fórmula I o una sal o éster de los mismos farmacéuticamente aceptables (I), en donde los símbolos tienen el significado como se define, los cuales son inhibidores de la catepsina K y encuentran uso farmacéutico para el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas en las cuales se encuentra involucrada la catepsina K, por ejemplo, diversos padecimientos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis y tumores.

**I**

**INHIBIDORES DE PROTEASA DE CISTEINA CON ESTRUCTURA
DE 2-CIANO-4-AMINO-PIRIMIDINA Y ACTIVIDAD INHIBIDORA DE
CATEPSINA K PARA EL TRATAMIENTO DE INFLAMACIONES Y
OTRAS ENFERMEDADES**

5

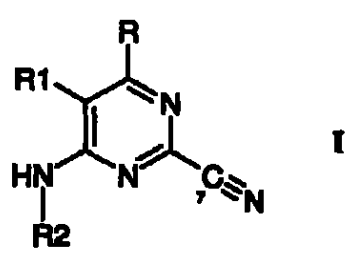
Esta invención se refiere a inhibidores de proteasas de cisteína, en particular a inhibidores de catepsina K de nitrilo de heteroarilo y a su uso farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones médicas en las que se encuentre
10 implicada la catepsina K.

La catepsina K es un miembro de la familia de las enzimas de catepsina de cisteína lisosomal, por ejemplo, las catepsinas B, K, L y S, las cuales se encuentran involucradas en diversos padecimientos que incluyen inflamación, artritis reumatoide,
15 osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión tumoral y metástasis tumoral), enfermedad coronaria, aterosclerosis, (incluyendo ruptura y desestabilización de placa aterosclerótica), enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciosas y enfermedades mediadas
20 inmunológicamente (incluyendo rechazo de transplantes).

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

25

5



en donde

R es H, -R4, -OR4 o NR3R4,

en donde R3 es H, alquilo inferior o cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, y

R4 es alquilo inferior o cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, y

en donde R3 y R4 se substituyen independientemente, opcionalmente por halo, hidroxí, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente amino substituidos con mono- o di-alquilo inferior;

R1 es -CO-NR5R6, -NH-CO-R5, -CH₂-NH-C(O)-R5, -CO-R5, -S(O)R5, -S(O)₂-R5, -CH₂-CO-R5 o -CH₂-NR5R6,

en donde

R₅ es arilo, arilo-alquilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior,

R6 es H, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo

Inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior, o
en donde R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen
forman un grupo N-heterociclilo,
en donde N-heterociclilo denota un nitrógeno saturado,
5 parcialmente no saturado o aromático que contiene una mitad
heterocíclica unida a través de un átomo de nitrógeno de la misma
que tiene de 3 a 8 átomos anulares que contienen opcionalmente
1, 2, o 3 átomos heterogéneos adicionales seleccionados de entre
N, NR7, O, S, S(O) o S(O)₂ en donde R7 es H u opcionalmente
10 substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo tanto el
acilo de alquilo inferior, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo,
o acilo de arilo, por ejemplo, benzóilo), amido, arilo, S(O) o
S(O)₂), y en donde el N-heterociclilo se fusiona opcionalmente en
una estructura bicíclica, por ejemplo, con un anillo de benceno o
15 piridina, y en donde el N-heterociclilo se enlaza opcionalmente en
una estructura espiral con un anillo heterocíclico o de cicloalquilo
integrado de 3 a 8 miembros en el que el anillo heterocíclico tiene
de 3 a 10 miembros anulares y contiene de 1 a 3 átomos
heterogéneos seleccionados de entre N, NR6, O, S, S(O), o S(O)₂
20 en donde R6 es como se definió con anterioridad), y
en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10
miembros anulares y que contiene de 1 a 3 átomos heterogéneos
seleccionados de entre N, NR7, O, S, S(O) o S(O)₂ en donde R7 es
como se definió con anterioridad), y
25 en donde R5 y R6 se substituyen independientemente,

opcionalmente por uno o más grupos, por ejemplo, 1-3 grupos, seleccionados de entre halo, hidroxí, oxo, alcoxi inferior, CN o NO₂, u opcionalmente substituidos (opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de entre halo, hidroxí, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, CN, NO₂, N-heterociclilo o N-heterociclilo-alquilo inferior, u opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior;

R2 es H independientemente, u opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior, heterociclilo, o heterociclilo-alquilo inferior), y

en donde R2 se substituye opcionalmente por halo, hidroxí, oxo, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Anteriormente y en otras partes en la presente descripción los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Halo o halógeno denotan, I, Br, Cl o F.

25

El término "inferior" referido anteriormente y en lo sucesivo

en conexión con radicales orgánicos o compuestos respectivamente se define tal como ramificado o no ramificado hasta con e incluyendo 7, preferentemente hasta e incluyendo 5 y ventajosamente uno, dos, o tres átomos de carbono.

5 Un grupo alquilo inferior es ramificado o no ramificado y contiene 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente 1-5 átomos de carbono. El alquilo inferior representa; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, o neopentilo (2,2-dimetilpropilo).

10 El alquilo inferior sustituido con halo es alquilo inferior con molécula de 1 a 7 átomos de carbono sustituido hasta por 6 átomos halo.

 Un grupo alcoxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente 1-4 átomos
15 de carbono. Alcoxi inferior representa por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi, o butoxi terciario.

 Un grupo alqueno, alquenilo o alqueniloxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un
20 enlace doble carbono-carbono. Alqueno inferior, alquenilo inferior o alqueniloxi inferior representa por ejemplo vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo y los equivalentes oxi de los mismos.

 Un grupo alquino, alquinilo, o alquiniloxi inferior es
25 ramificado o no ramificado y contiene de 2 a 7 átomos de carbono,

preferentemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El alquino o alquinilo inferior representa por ejemplo etinilo, prop-1-inilo, propargilo, butinilo, isopropinilo o isobutinilo y los equivalentes oxi de los mismos.

5 En la presente descripción, los sustituyentes con contenido de oxígeno, por ejemplo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, carbonilo, etc. abarcan a sus homólogos con contenido de azufre, por ejemplo, tioalcoxi, tioalquenilo, tioalquinilo, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etc.

10 Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico.

Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico o trícíclico, por ejemplo, fenilo o fenilo mono-, di-, o tri-sustituido por uno, dos, o tres radicales seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilendioxi inferior, y oxi-alquileo con molécula de 2 a 3 átomos de carbono y otros sustituyentes, por ejemplo, como se describe en los ejemplos; o 1- o 2-naftilo; o 1- o 2-fenantrenilo. El alquilendioxi inferior es un sustituyente divalente unido a dos átomos adyacentes de carbono de fenilo, por ejemplo, metilendioxi o etilendioxi. El oxi-alquileo con molécula de 2 a 3 átomos de carbono también es un sustituyente divalente unido a dos átomos adyacentes de carbono de fenilo, por ejemplo, oxietileno u oxipropileno. Un ejemplo de oxi-alquileo con molécula de 2 a 3 átomos de carbono-fenilo es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

15
20
25

El arilo carbocíclico preferido es naftilo, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en los ejemplos, por ejemplo, mono- o di-sustituido por alcoxi inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo.

5 El arilo heterocíclico representa un heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo, piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de
10 dichos radicales sustituidos, especialmente mono- o di-sustituidos como se definió con anterioridad.

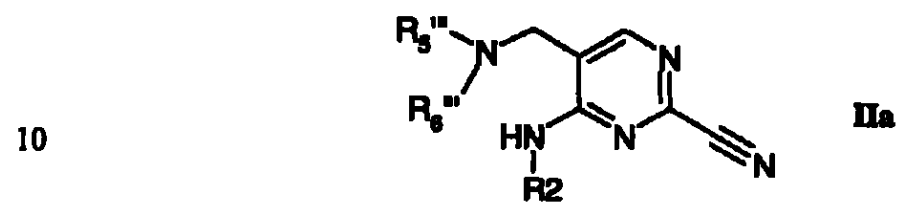
Preferentemente, el arilo heterocíclico es piridilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de dichos radicales
15 sustituidos, especialmente mono- o di-sustituidos como se definió con anterioridad.

Cicloalquilo representa un hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido por alquilo inferior que contiene de 3 a
10 carbonos anulares y es ventajosamente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior.

N-heterociclilo es como se definió con anterioridad. Los sustituyentes N-heterocíclicos preferidos son pirrolidina, pirrol, diazol, triazol, tetrazol, imidazol, oxazol, tiazol, piridina,
25 pirimidina, triacina, piperidina, piperazina, morfolina, ftalimida,

hidantoína, oxazolidinona o 2,6-dioxo-piperazina opcionalmente
substituidos y, por ejemplo, como se describe en lo sucesivo en
los ejemplos.

En una modalidad adicional la invención proporciona un
5 compuesto de la fórmula IIa, o una sal o éster farmacéuticamente
aceptable del mismo



en donde R2 es como se definió con anterioridad y R5'' y R6'' son
como se definió con anterioridad para R5 y R6 respectivamente.

15 R2 es preferentemente R2' el cual es alquilo inferior, por
ejemplo, de cadena recta o más preferentemente alquilo con
molécula de 1 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada, por
ejemplo, especialmente 2-etilbutilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo;
o cicloalquilo con molécula de 3 a 6 átomos de carbono,
20 especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R5''' y R6''' pueden ser de tal manera que R5''' y R6''' junto
con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo N-
heterociclilo.

R5''' es preferentemente opcionalmente substituido (arilo-
25 alquilo inferior, heterocicloalquilo-arilo, N-heterocicloalquilo-arilo

o arilo-N-heterocicloalquilo (en donde N-heterocicloalquilo es como se definió con anterioridad).

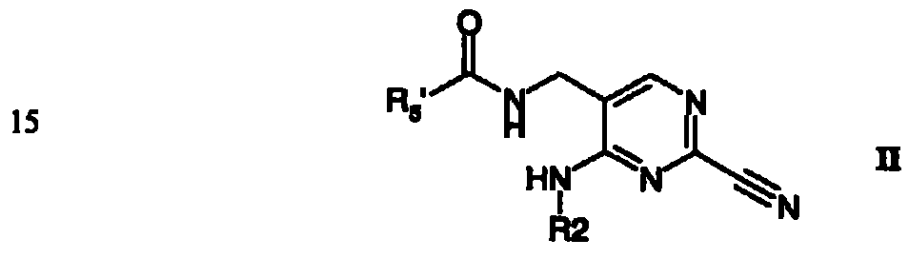
R5''' preferentemente se substituye opcionalmente por 1-4 substituyentes seleccionados de entre halo, hidroxi, nitro, ciano, 5 alquilo inferior, alcoxi inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior.

Por ejemplo, R5''' es 4-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilo, 4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencilo, 1-metil-1-fenil-etilo, 2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil, 2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-10 etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 1,1-dimetil-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etilo, 15 2-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-(4-metoxi-fenil)-etilo, 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-etilo, 2-(3-metoxi-fenil)-etilo, 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-20 etilo, 2-pirrol-1-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propil 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propilo, 2-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-2-metil-propilo, 2-{4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-2-metil-propilo, 2-{4-[pirimidin-1-il]-fenil}-2-metil-propilo, 4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-metilo, 4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-metilo, 1-metil-1-(1-fenil-ciclopropil)-25

etilo.

Por ejemplo; R5''' y R6''' junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un grupo N-heterociclilo es 4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-ilo, [4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-dietilamino-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-dietilamino-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo, 4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilo.

En una modalidad preferida de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde R2 es como se definió con anterioridad y R5' es como se definió con anterioridad para R5.

R2 es preferentemente R2' el cual es alquilo inferior, por ejemplo, alquilo con molécula de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta o más preferentemente de cadena ramificada, por ejemplo, especialmente 2-etilbutilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo; o cicloalquilo con molécula de 3 a 6 átomos de carbono, especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R5' es preferentemente opcionalmente substituido (arilo-alquilo inferior, heterociclilo-arilo, N-heterociclilo-arilo o arilo-N-heterociclilo (en donde N-heterociclilo es como se definió con anterioridad).

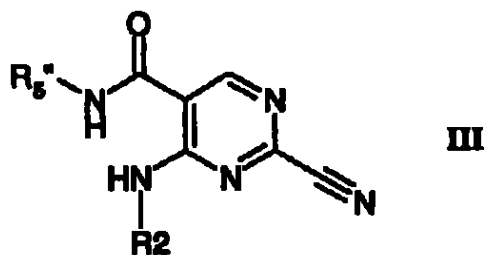
5 R5' preferentemente se substituye opcionalmente por 1-4 substituyentes seleccionados de entre halo, hidroxí, nítro, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo o alcoxi inferior-alquilo inferior.

Por ejemplo, R5' es 4-metoxi-fenilo, 4-(1-propil-piperidin-4-
10 il)-fenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-fenilo, 4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionilo, 3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionilo, 4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilo, 4-[4-
15 (2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilo, 4-piperazin-1-il-fenilo, 4-[4-(éster de tert-butilo de ácido carboxílico)piperazino-1-il]-fenilo, 3-[4-(éster de ter-butilo de ácido carboxílico)piperazino-1-il]-fenilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-
20 il]-fenilo, 3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilo, 3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilo, 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-fenilo, 4-dimetilaminometil-fenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetilo)-fenilo, 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenilo, 4-metoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilo, 3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-
25 dimetil-propionilo, 3-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-propionilo, 3-

(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propionilo, 3-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-
 2,2-dimetil-propionilo, 3-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-
 2,2-dimetil-propionilo, 3-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-
 2,2-dimetil-propionilo, 3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-propionilo, 2-[4-(4-
 5 metil-piperazin-1-il)-fenil]-isobutilo, 2-(4-metoxi-fenil)-acetilo, 2-
 (3-metoxi-fenil)-acetilo, 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetilo,
 2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-acetilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-
 1-il)-fenil]-acetilo, 2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetilo, 2-[4-(2-
 dietilamino-etilamino)-fenil]-isobutilo, 2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-
 10 isobutilo.

En una modalidad preferida adicional, la invención
 proporciona un compuesto de la fórmula III o una sal o éster
 farmacéuticamente aceptable del mismo

15



en donde R2 es como se definió con anterioridad y R5'' es como se
 20 definió con anterioridad para R5.

R2 es preferentemente R2'' el cual es alquilo inferior, por
 ejemplo, alquilo con molécula de 1 a 6 átomos de carbono de
 cadena recta o más preferentemente de cadena ramificada, por
 ejemplo, especialmente 2-etilbutilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo;
 25 o cicloalquilo con molécula de 3 a 6 átomos de carbono,

especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

R5'' preferentemente es opcionalmente substituido (arilo-
alquilo inferior, arilo-arilo, N-heterocicloalquilo-arilo o arilo-N-
heterocicloalquilo (en donde N-heterociclilo es como se definió con
5 anterioridad).

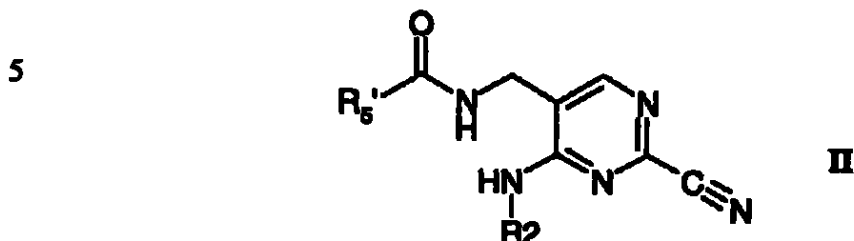
R5'' preferentemente se substituye opcionalmente por 1-4
substituyentes seleccionados halo, hidroxil, nitro, ciano,
opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior,
oxo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior,
10 cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono o
cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo
inferior.

Por ejemplo, R5'' es 4-metoxibencilo, 5-metil-2-fenil-2.H.-
pirazol-3-ilo, 4-clorobencilo, 4-dimetilaminobencilo, bencilo, 2-
15 fenil-2.H.-pirazol-3-ilo, 2-fenil-fenilo, 2-pirrol-1-il-fenilo, 2-
imidiazol-1-il-fenilo, 5-metil-2-(4-clorofenil)-2.H.-pirazol-3-ilo, 5-
metil-2-(2-clorofenil)-2.H-pirazol-3-ilo, 5-metil-2-(2,4-
diclorofenilo)-2.H-pirazol-3-ilo, 2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilo,
1,1-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 1,1-dimetil-2-[4-
20 (4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 1,1-dimetil-2-[3-(2-pirrolidin-1-
il-etilamino)-fenil]-etilo, 2-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-
1,1-dimetil-etilo, 2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilo, 2-[3-(4-metil-
piperazin-1-il)-fenil]-etilo.

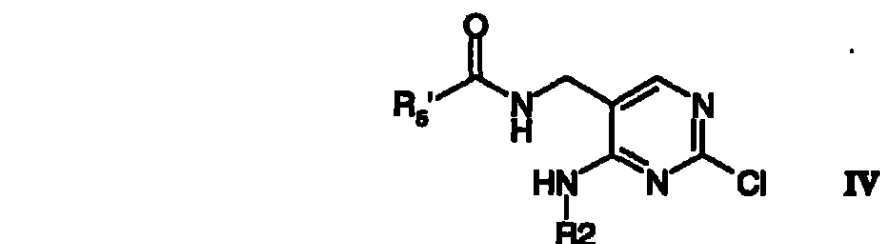
Los compuestos particularmente preferidos de la invención
25 son los compuestos de la fórmula II, Ila y III como se describe en

los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula II, o sales o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos



10 en donde R2 y R5' son como se definió con anterioridad, pueden prepararse por cianación de un precursor 2-cloro de la fórmula IV



en donde R2 y R5' son como se definió con anterioridad; por ejemplo, substancialmente como se describe en los ejemplos.

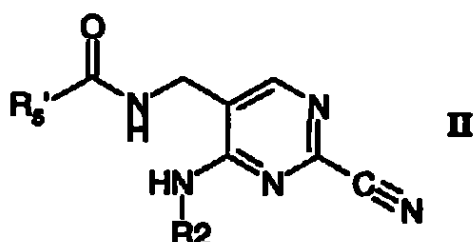
20 Las reacciones de cianación anteriores pueden llevarse a cabo bajo diversas condiciones y en presencia de solventes y otros agentes reactivos conforme se requiera, incluyendo catalizadores y co-factores conocidos en la materia, por ejemplo, como se describe a continuación en los ejemplos.

25 Las materias primas pueden prepararse y los productos acoplados y reciclados pueden convertirse en otros compuestos de la fórmula II y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables

de los mismos utilizando métodos y procedimientos conocidos en la materia, y como se describe a continuación en los ejemplos.

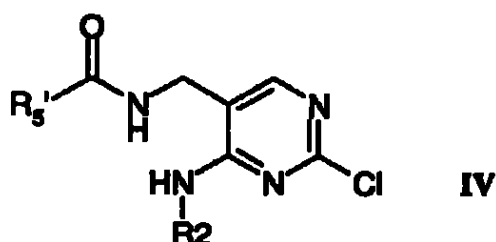
De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula II o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

10



en donde R2 y R5' son como se definió con anterioridad, comprendiendo la cianación de un precursor de 2-cloro de la fórmula IV

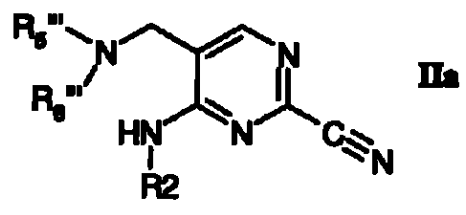
15



20 en donde R2 y R5' son como se definió con anterioridad, y por lo tanto, si se desea, convirtiendo el producto obtenido en un compuesto adicional de la fórmula II, o en una sal o éster del mismo.

Los compuestos de la Fórmula IIa o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

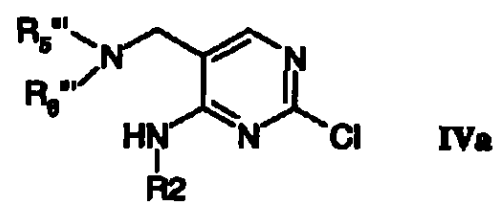
25



5

en donde R2, R5'' y R6'' son como se definió con anterioridad, comprendiendo la cianación de un precursor de 2-cloro de la fórmula IVa

10

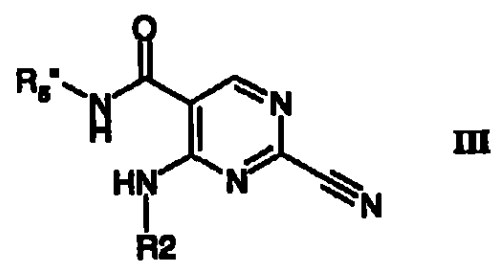


15

en donde R2, R5'' y R6''' son como se definió con anterioridad, y por lo tanto, si se desea, convertir el producto obtenido en un compuesto adicional de la fórmula IIa, o en una sal o éster del mismo.

Los compuestos de la fórmula III o sales o ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables

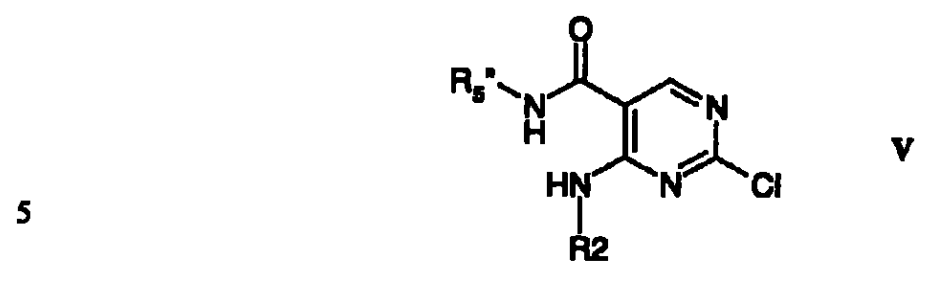
20



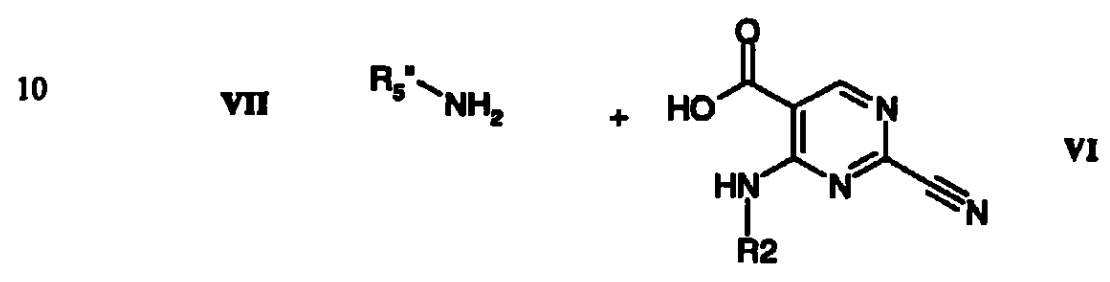
25

en donde R2 y R5'' son como se definió con anterioridad, pueden prepararse sea por cianación de un precursor de 2-cloro de la

fórmula V



o acoplando un precursor de ácido carboxílico de la fórmula VI con una amina correspondiente de la fórmula VII



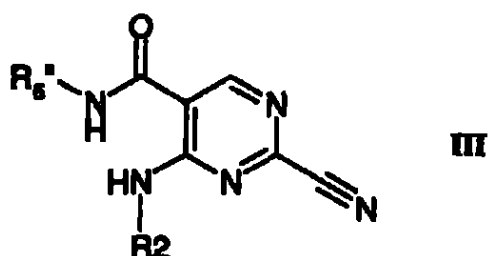
15 en donde R2 y R5'' son como se definió con anterioridad; por ejemplo, substancialmente como se describen en los ejemplos.

20 El acoplamiento y las reacciones de cianación anteriores pueden llevarse a cabo bajo diversas condiciones y en presencia de solventes y otros agentes reactivos conforme se requiera, incluyendo catalizadores y co-factores conocidos en la materia y por ejemplo, como se describe a continuación en los ejemplos.

25 Los materiales de partida pueden prepararse y los productos acoplados y reciclados pueden convertirse en otros compuestos de la fórmula III y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos utilizando métodos y procedimientos conocidos en la materia, y como se describe a continuación en los ejemplos.

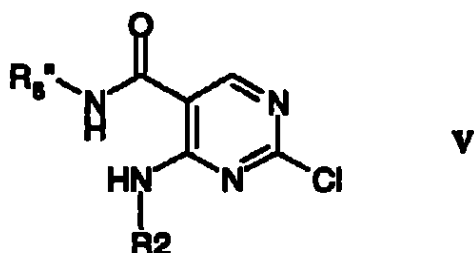
De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula III o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

5



10 en donde R2 y R3 son como se definió con anterioridad, comprendiendo ya sea la cianación de un precursor de 2-cloro de la fórmula V

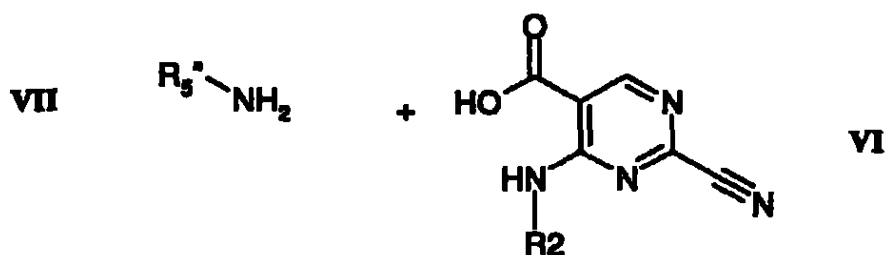
15



20

acoplando un precursor de ácido carboxílico de la fórmula VI con una amina correspondiente de la fórmula VII

25



en donde R2 y R5'' son como se definió con anterioridad; y por ende, si se desea convertir el producto obtenido en un compuesto adicional de la fórmula III, o en una sal o éster del mismo.

Los compuestos de la fórmula I, II, y III como se definieron con anterioridad y los compuestos de los Ejemplos se refieren en la presente como Compuestos de la Invención.

Los compuestos de la invención se obtienen ya sea en forma libre, o como una sal de los mismos si se encuentran presentes grupos de formación de sal.

Los compuestos de la Invención que tienen grupos básicos pueden convertirse en sales de adición ácidas, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tal como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos (con molécula de 1 a 4 átomos de carbono) los cuales, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, tal como ácidos bicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo ácido oxálico, succínico, maléico o fumárico, tal como ácidos hidrocarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como los aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos (con molécula de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo, ácido metanosulfónico) o ácidos arilsulfónicos los cuales

son no substituidos o substituidos (por ejemplo, por halógeno). Las sales preferidas son las formadas con ácido hidroclicórico, ácido metanosulfónico y ácido maléico.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales, en cualquier momento que se refiere a un compuesto en este contexto, se pretende también una sal correspondiente, en vista de que es posible o apropiado bajo las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, pueden obtenerse también en forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la invención exhiben propiedades farmacológicas valiables en mamíferos y son particularmente útiles como inhibidores de la catepsina K.

Los efectos inhibidores de la catepsina K del compuesto de la invención pueden demostrarse in vitro midiendo la inhibición de, por ejemplo, la catepsina K humana recombinante.

La prueba in vitro se lleva a cabo como se explica a continuación:

Para la catepsina K:

La prueba se lleva a cabo en 96 placas de cavidades de microconcentración a temperatura ambiente utilizando catepsina K humana recombinante. La inhibición de la catepsina K se analiza en una enzima de construcción (0.16 nM) y la concentración de substrato (54 mM de Z-Phe-Arg-AMCA – Peptide Institute Inc.

Osaka, Japón) en 100 mM de regulador de fosfato de sodio, pH de 7.0, con contenido de 2 mM de ditioneitol, 20 mM de Tween 80 y 1 mM de EDTA. La catepsina K se preincuba con los inhibidores durante 30 minutos, y la reacción inicia por la adición del
5 sustrato. Después de 30 min de incubación, se detiene la reacción por la adición de E-64 (2 mM), y se lee la intensidad de fluorescencia en un lector de placa de multi-cavidad a las longitudes de onda de excitación y de emisión de 360 y 460 nm, respectivamente. Los compuestos de la Invención tienen
10 típicamente IC_{50} s para la inhibición de la catepsina K humana menores que aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 1 nM o menos, preferentemente de aproximadamente 5 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 1 nM. Consecuentemente, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos I-22 e I-23 tienen IC_{50} s
15 para la inhibición de la catepsina K humana de 3 nM y 1.5 nM respectivamente.

En vista de su actividad como inhibidores de catepsina K, los Compuestos de la Invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes para el tratamiento y profilaxis de
20 enfermedades y condiciones médicas que involucran niveles elevados de catepsina K. Tales enfermedades incluyen enfermedades que involucran la infección por organismos tales como pneumocystis carinii, trypsanoma cruzi, trypsanoma brucei, crithidia fusiculara, así como también enfermedades parasitarias
25 tales como esquistosomiasis y malaria, tumores (invasión tumoral

y metástasis tumoral), y otras enfermedades tales como leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia y enfermedades similares.

La catepsina K, se ha involucrado en enfermedades de
5 pérdida ósea excesiva, y consecuentemente los Compuestos de la
Invención pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de
tales enfermedades, incluyendo la osteoporosis, enfermedades
gingivales tales como gingivitis y periodontitis, mal de Paget,
hipercalcemia de malignidad, por ejemplo, hipercalcemia inducida
10 por tumor, y enfermedad ósea metabólica. También los
Compuestos de la Invención pueden utilizarse para el tratamiento
o profilaxis de enfermedades de cartílago excesivo o degradación
matricial, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide así como
también enfermedades neoplásicas que involucran la expresión de
15 niveles elevados de enzimas proteolíticas y degradación de matriz.

Los Compuestos de la Invención, se indican también para
evitar o tratar enfermedad coronaria, aterosclerosis, (incluyendo
ruptura y desestabilización de placa aterosclerótica),
enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias y
20 enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo
de transplantes).

Los Compuestos de la Invención son particularmente
indicados para evitar o tratar osteoporosis de diversas génesis
(por ejemplo, juvenil, menopáusica, post-menopáusica, post-
25 traumática, ocasionada por una edad avanzada o por terapia o

inactividad de corticosteroides).

Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas in vitro e in vivo generalmente conocidas en la materia, e ilustradas en la presente.

5 Las propiedades anteriormente citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratas, ratones, perros, conejos, monos u órganos y tejidos aislados, así como también preparaciones de enzima de mamíferos, sean naturales o preparadas, por ejemplo, por
10 tecnología recombinante. Los Compuestos de la Invención pueden aplicarse in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, preferentemente soluciones o suspensiones acuosas, e in vivo sea enteralmente o parenteralmente, ventajosamente oralmente, por ejemplo, como una suspensión o en una solución acuosa, o como
15 una cápsula sólida o formulación de tabletas. La dosis in vitro puede oscilar entre concentraciones de 10^{-8} molar y 10^{-9} molar. La dosis in vivo puede oscilar, dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/kg.

La eficacia antiartrítica de los Compuestos de la Invención
20 para el tratamiento de la artritis reumatoide pueden determinarse utilizando modelos tales como o similares al modelo de rata de la artritis adyuvante, como se describió previamente (R.E. Esser, et al., J. Rheumatology, 1993, 20, 1176).

La eficacia de los compuestos de la invención para el
25 tratamiento de la osteoartritis puede determinarse utilizando

moldeos tales como o similares al modelo de meniscectomía lateral parcial de conejo, como se describió previamente (Colombo et al. Arth. Rheum. 1993 26, 875-886). La eficacia de los compuestos en el modelo puede cuantificarse utilizando métodos de puntuación
5 histológica, como se describió previamente (O'Byrne et al. Inflamm. Res 1995, 44, S117-S118).

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoporosis puede determinarse utilizando un modelo animal tal como la rata ovariectomizada u otra especie
10 similar, por ejemplo, conejo o mono, en la cual se administran los compuestos de prueba al animal y la presencia de marcadores de resorción ósea se mide en orina o suero (por ejemplo, como se describe en Osteoporos Int (1997) 7:539-543).

De acuerdo con lo anterior, en aspectos adicionales la
15 invención proporciona:

Un Compuesto de la Invención para su uso como
farmacéutico;

una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención como ingrediente activo;

20 un método para tratar un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad o condición médica en la cual se encuentre involucrada la cathepsina K, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de la Invención al paciente,
y

25 el uso de un Compuestos de la Invención para la preparación

de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en la cual se encuentra implicada la catepsina K.

La presente invención se refiere a métodos para utilizar los
5 Compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas de los mismos, en mamíferos para inhibir la catepsina K, y para el tratamiento de condiciones dependientes de la catepsina K, tal como las condiciones dependientes de catepsina K, descritas en la
10 presente, por ejemplo, inflamación, osteoporosis, artritis reumatoide y osteoartritis.

Particularmente la presente invención se refiere a un método para inhibir selectivamente la actividad de catepsina K en un mamífero el cual comprende administrarle a un mamífero en
15 necesidad de la misma una cantidad de inhibición de catepsina K eficaz de un Compuesto de la Invención.

Más específicamente se refiere a un método para tratar la osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación (y otras enfermedades como se identificó con anterioridad) en
20 mamíferos comprende administrarle a un mamífero en necesidad de la misma una cantidad correspondientemente eficaz de un Compuesto de la Invención.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no interpretarse como limitaciones a la misma. Las temperaturas se
25 dan en grados Centígrados. Si no se menciona de otra manera,

todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de productos finales, intermediarios y materias primas se confirma por métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo, MS, IR, NMR). Las abreviaciones son las convencionales en la materia.

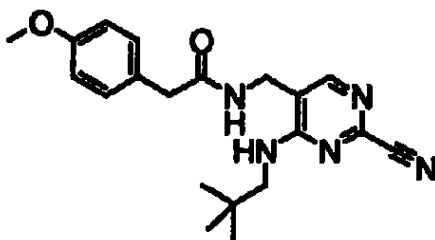
EJEMPLOS

10

El Ejemplo I describe la preparación de 2-Ciano-Pirimidina-5-ilmetil-amidas

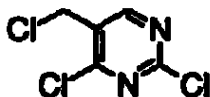
1.N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-Pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

20



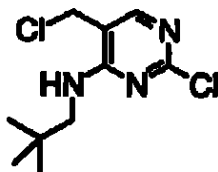
A. 2,4-Dicloro-5-clorometil-pirimidina

25



A 50 ml de POCl₃ se le agregan 21.5 g (103.5 mmoles) de PCl₅ y 4.0 g (27.6 mmoles) de 5-(hidroximetil)-uracilo. La mezcla de reacción resultante se agita a 115°C durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se enfría después a t.a. y se destila, para entregar 2,4-dicloro-5-clorometil-pirimidina como un líquido incoloro, punto de ebullición 74°C (0.01 mbar).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.64 (s, 1H), 4.62 (s, 2H).

B. (2-Cloro-5-clorometil-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina

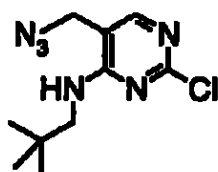


Se enfría un solución de 3.47 g (17.57 mmoles) de 2,4-dicloro-5-clorometil-pirimidina y 2.9 ml de (21.08 mmoles) de trietilamina en 29 ml de THF a -5°C y se agregan 2.2 ml (17.57 mmoles) de 2,2-dimetil-propilamina durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a -5°C durante 2 h adicionales, se diluye después con acetato de etilo y se extrae una vez con salmuera. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo) entrega (2-cloro-5-clorometil-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina como cristales blancos.

MS (ES⁺): 249 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 5.4 (m (amplio), 1H), 4.47 (s, 2H) 3.4 (d, 2H), 1.02 (s, 9H).

5 C. (5-Azidometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina



10

Se disuelve una solución de 1.47 g (5.92 mmoles) de (2-cloro-5-clorometil-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propilo)-amina y 0.46 g (7.71 mmoles) de NaN₃ en 6 ml de DMF y se agitó a 30°C durante 2.5 horas. Después se enfría la reacción a t.a., se diluye con acetato de etilo y se extrajo dos veces con H₂O. Se separa la capa orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del acetato de etilo entregó (5-azidometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina como cristales blancos.

15

Pf.: 133-136°C

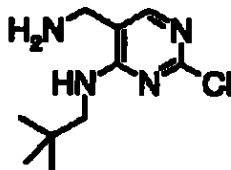
20 MS (ES⁺): 255 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (s, 1H), 5.49 (t, (amplio), 1H), 4.2 (s, 2H), 3.37 (d, 2H), 1 (s, 9H).

25

D. (5-Aminometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina

5



Se agita una solución de 1.47 g (15.77 mmoles) (5-
 10 azidometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina y 1.67 g
 (6.35 mmoles) de trifenilfosfina en 20 ml de THF y 0.08 ml de H₂O
 a t.a. durante 24 h. Después se elimina el solvente y se disuelve
 el residuo en 40 ml de EtOH y 17 ml de NH₃ (25%). Se agita esta
 mezcla de reacción durante 48 h a t.a. y se elimina nuevamente el
 15 solvente. El residuo se disuelve en dietiléter y se extrae dos
 veces con 25 ml de 1N de HCl. Se combinaron ambos extractos
 acídicos y una vez más se extraen con dietiléter, después se
 evapora la capa acídica al vacío. El residuo sólido se trituró con
 dietiléter entregando (5-Aminometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-
 20 dimetil-propil)-amina 2HCl como cristales ligeramente amarillos.

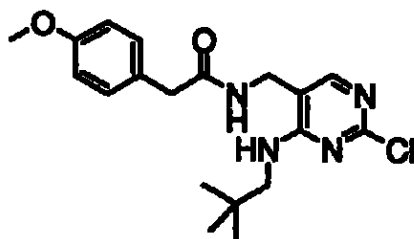
MS (ES⁺) : 229 (M + H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.27 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.57 (s,
 2H), 1.01 (s, 9H).

25

E. N-[2-Cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenil)acetamida

5



A una solución de 0.089 g (0.38 mmoles) de (5-aminometil-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina y 0.27 ml (1.6
10 mmoles) de DIEA en 2.5 ml de DMF se le agregan 0.083 g (0.38 mmoles) de ácido (4-metoxi-fenil)-acético y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluye después con acetato de etilo y se enjuaga dos veces con H₂O, la capa orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra
15 después bajo presión reducida. La cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos 1:1) del residuo proporcionó N-[2-Cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenil)acetamida como cristales blancos.

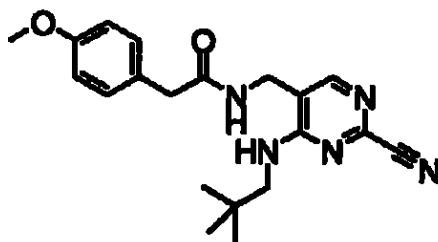
MS (ES+) : 377 (M+H)⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.55 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.58 (d, 2H), 6.22 (t, 1H), 4.2 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.3 (d, 2H), 0.98 (s, 9H)

25

F. N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

5

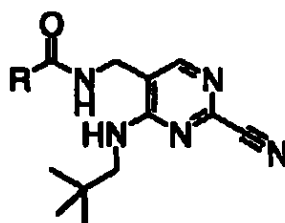


Se agita una solución de 0.036 g (0.096 mmoles) de N-[2-Cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-
10 fenil)-acetamida, 0.013 g (0.192 mmoles) de KCN y 0.011 g (0.096 mmoles) de 1.4-diazabicyclo[2.2.2]octano en 1 ml de DMSO/H₂O (85:15) durante 45 minutos a 60°C. La mezcla de reacción se enfría a t.a. y se somete a HPLC preparativa. Se obtiene N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-
15 fenil)-acetamida como un sólido blanco.

MS (ES⁺): 368 (M+H)⁺ ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.81 (s, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.85 (t, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (d, 2H), 1.0 (s, 9H).

Al repetir el procedimiento descrito anteriormente en el
20 ejemplo 1, utilizando las materias primas y condiciones apropiadas se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula 2-7 como se identifica a continuación en el cuadro.

25



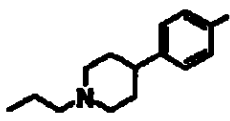
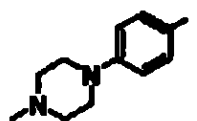
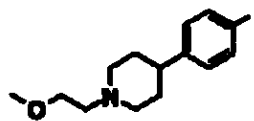
5

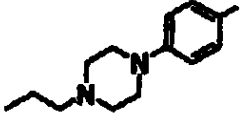
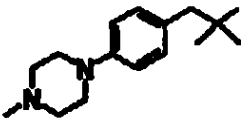
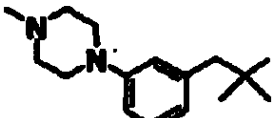
10

15

20

25

Ej.	R	MS (ES+) (M+H) ⁺	¹ H-NMR
I-1 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida		449	(300 MHz, CDCl ₃): 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.8 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.59 (q, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (t, 3H).
I-2 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida		422	(300 MHz, CDCl ₃): 7.9 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.68 (t, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.33 (m, 6H), 2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 0.99 (s, 9H).
I-3 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida		465	(300 MHz, CDCl ₃): 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.8 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.6 (t, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 0.99 (s, 9H).

5	I-4 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida		450	(300 MHz, CDCl ₃): 7.9 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.59 (t, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.34 (m, 6H), 2.6 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.45 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.98 (t, 3H).
10	I-5 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida		478	(300 MHz, CDCl ₃): 7.72 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.38 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.1 (s, 6H), 1.01 (s, 9H).
15	I-6 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida		478	(300 MHz, CDCl ₃): 7.8 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.1 (s, 6H), 1.01 (s, 9H).
20				

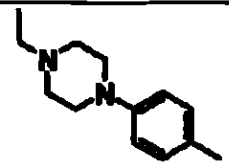
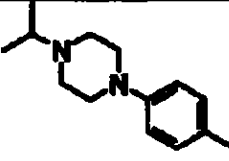
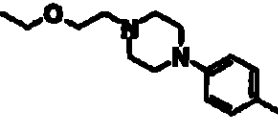
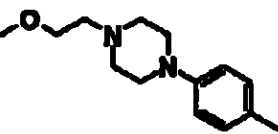
5

10

15

20

25

I-7 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida		438	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.56 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.32 (m, 6H), 2.60 (mm, 6H), 2.4 (q, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.98 (s, 9H).
I-8 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida		450	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.54 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.46 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.32 (m, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 1.10 (d, 6H), 0.98 (s, 9H).
I-9 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida		479	(400 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.28 (m, 6H), 2.58 (m, 4H), 1.16 (q, 3H), 0.98 (s, 9H).
I-10 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida		466	(300 MHz, CDCl ₃): 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (m, 6H), 2.63 (m, 6H), 0.98 (s, 9H).

5

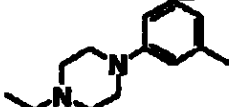
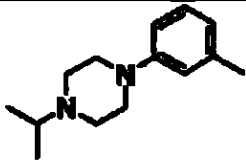
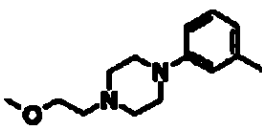
10

15

20

25

I-11 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-piperazin-1-il-benzamida		408	(400 MHz, CDCl ₃): 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 0.90 (s, 9H).
I-12 Éster de tert-butilo de ácido 4-(4-[[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoilo]-fenil)-piperazina-1-carboxílico		508	(300 MHz, CDCl ₃): 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.54 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.44 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.38 (d, 2H), 3.0 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).
I-13 Éster de tert-butilo de ácido 4-(3-[[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoilo]-fenil)-piperazina-1-carboxílico		508	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.33 (d, 2H), 3.16 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).
I-14 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida		422	(400 MHz, CDCl ₃): 7.78 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 – 7.07 (m, 3H), 6.72 (2t (amplio), 2H), 4.45 (d, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

I-15 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida		436	(400 MHz, CDCl ₃): 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 – 7.07 (m, 3H), 6.72 (2t (ampio), 2H), 4.42 (d, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.65 (m, 4H), 2.52 (q, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.97 (s, 9H).
I-16 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida		450	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.74 (t, 1H, J = 5 Hz), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.11 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.83 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.50 (d, 2H, J = 6 Hz), 3.32 (d, 2H, J = 5 Hz), 3.25 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 7.09 (d, 6H, J = 8 Hz), 0.98 (s, 9H).
I-17 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il)-benzamida		466	(300 MHz, CDCl ₃): 7.94 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.67 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 6H), 0.98 (s, 9H).

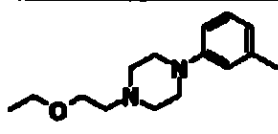
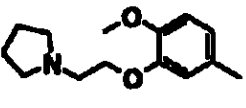
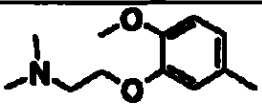
5

10

15

20

25

I-18 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida		479	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.75 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.55 (q, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 6H), 1.22 (t, 3H), 0.99 (s, 9H).
I-19 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida		467	(300 MHz, CDCl ₃): 7.89 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.62 (m, 4H), 0.99 (s, 9H).
I-20 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-benzamida		441	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.37 (s, 6H), 0.98 (s, 9H).

5	I-21 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-dimetilaminometil-benzamida		381	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.46 (t, 1H, J= 5Hz), 7.39 (d, 2H, J= 8Hz), 6.79 (t, 1H, J= 7 Hz), 4.52 (d, 2H, J= 7 Hz), 3.46 (s, 2H), 3.35 (d, 2H, J= 5 Hz), 2.23 (s, 6H), 0.99 (s, 9H).
10	I-22 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida		436	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.44 (t, 1H, J= 5 Hz), 7.21 (d, 2H, J= 8Hz), 6.87 (t, 1H, J= 7 Hz), 4.52 (d, 2H, J= 7 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.35 (d, 2H, J= 5Hz), 2.49 (m, ampio, 8H), 1.0 (s, 9H).
15	I-23 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-benzamida		479	(300 MHz, CDCl ₃): 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.88 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.60-1.28 (m, 5H), 0.99 (s, 9H).
20				

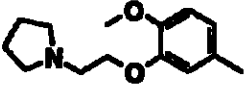
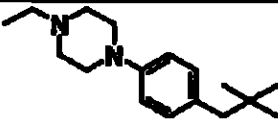
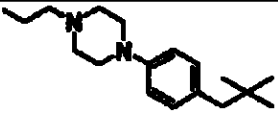
5

10

15

20

25

I-24 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzamida		481	(300 MHz, CDCl₃): 7.92 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J= 6 Hz), 7.42-7.33 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.50 (d, 2H, J= 7 Hz), 4.20 (t, 2H, J= 7 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, 2H, J= 6 Hz), 2.81 ((t, 2H, J= 7 Hz), 2.51 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.98 (s, 9H).
I-25 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida		492	(300 MHz, CDCl₃): 7.66 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 5.94 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.36 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.47 (q, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.02 (s, 9H).
I-26 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida		506	(300 MHz, CDCl₃): 7.68 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 5.89 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.36 (d, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.57 (q, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).

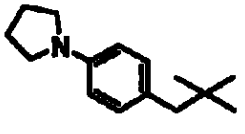
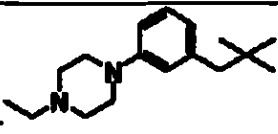
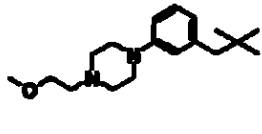
5

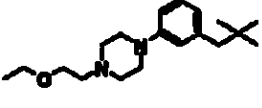
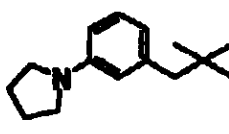
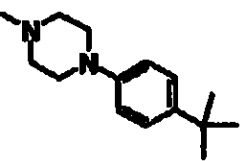
10

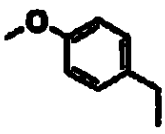
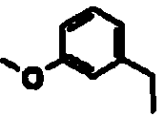
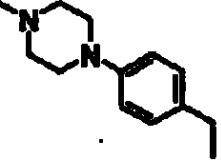
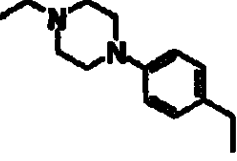
15

20

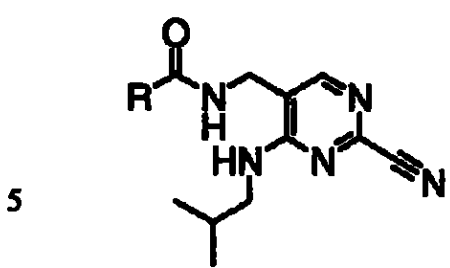
25

I-27 N-[2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida		449	(300 MHz, CDCl ₃): 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.37 (d, 2H), 5.84 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).
I-28 N-[2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida		492	(300 MHz, CDCl ₃): 7.78 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.82 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.48 (q, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (t, 3H), 1.02 (s, 9H).
I-29 N-[2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil]-2,2-dimetil-propionamida		522	(300 MHz, CDCl ₃): 7.80 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.80 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.66 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).

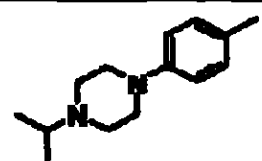
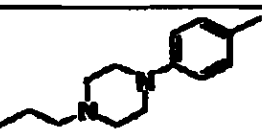
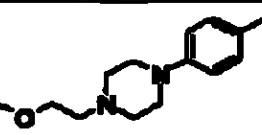
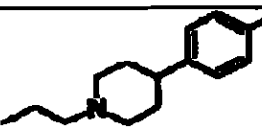
5	I-30 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-2,2-dimetil-propionamida		536 (300 MHz, CDCl₃): 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.82 (t, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.53 (q, 2H), 3.36 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.25 (q, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).
10			
15	I-31 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-propionamida		449 (300 MHz, CDCl₃): 7.79 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.84 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.0 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).
20			
25	I-32 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-isobutiramida		464 (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.81 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.24 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.01 (s, 9H).

I-33 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida		368	(300 MHz, CDCl ₃): 7.81 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.85 (t, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 0.99 (s, 9H).
I-34 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida		368	(300 MHz, CDCl ₃): 7.82 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.87-6.74 (m, 3H), 5.88 (t, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 0.99 (s, 9H).
I-35 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida		438	(300 MHz, CDCl ₃): 7.80 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.82 (t, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.04 (t, 3H), 1.0 (s, 9H).
I-36 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida		450	(300 MHz, CDCl ₃): 7.80 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.84 (t, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.38 (q, 3H), 1.0 (s, 9H).

5	I-37 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida		464	(300 MHz, CDCl ₃): 7.80 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.83 (t, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 1.11 (d, 6H), 0.98 (s, 9H).
10	I-38 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-isobutiramida		407	(300 MHz, CDCl ₃): 7.79 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.85 (t, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 1.0 (s, 9H).
15	I-39 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-isobutiramida		480	(300 MHz, CDCl ₃): 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 5.68 (t, 1H), 4.48 (t ampio, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.54 (q, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.03 (m, 15H).
20	I-40 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2-[4-pirrolidin-1-il-fenil]-isobutiramida		435	(300 MHz, CDCl ₃): 7.75 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.52 (d, 2H), 5.66 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.0 (s, 9H).
25				



	Ej.	R	MS (ES+) (M+H) ⁺	¹ H-NMR
10	I-41 N-(2-Ciano-4- isobutilamino-pirimidin- 5-ilmetil)-4-(4-metil- piperazin-1-il)- benzamida		408	(300 MHz, CDCl ₃): 7.96 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.41 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.39-3.28 (m, 6H), 2.56 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 0.94 (d, 6H).
15	I-42 N-(2-Ciano-4- isobutilamino-pirimidin- 5-ilmetil)-4-(4-etil- piperazin-1-il)- benzamida		422	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.38-3.28 (m, 6H), 2.59 (m, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.94 (d, 6H).
20				

5	I-43 N-(2-Clano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida		436	(300 MHz, CDCl ₃): 7.89 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.73 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.36-3.25 (m, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.09 (d, 6H), 0.94 (d, 6H).
10	I-44 N-(2-Clano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida		436	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.57 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.36-3.26 (m, 6H), 2.59 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 0.94 (d & r, 9H).
15	I-45 N-(2-Clano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida		452	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.56 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 6H), 2.64 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 0.93 (d, 6H).
20	I-46 N-(2-Clano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida		435	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 0.95 (d, 6H), 0.94 (t, 3H).
25				

5

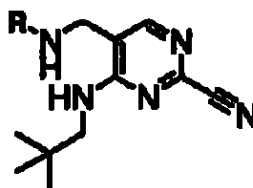
10

15

20

I-47 N-(2-Ciano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-benzamida		451	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.73 (t, 1H), 4.5 (d, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (t, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 5H), 0.95 (d, 6H).
I-48 Éster de tert-butilo de ácido 4-(4-([N-(2-Ciano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-carbamoyl]-fenil)-4-piperazin-1-carboxílico		494	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.57(m, 4H), 3.28 (m, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (d, 6H).
I-49 [N-(2-Ciano-4-isobutilamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-piperazin-1-il]-benzamida		394	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.64 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.32-3.27 (m, 6H), 3.02 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 0.95 (d, 6H).

25



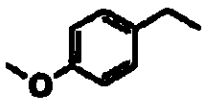
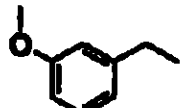
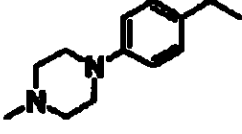
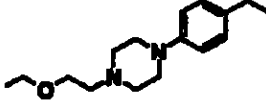
5

Los siguientes derivados de amina se obtienen al disolver (2-Cloro-5-clorometil-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina (1B) y 1 equivalente de DIEA en DMF, enfriándose a 0°C y agregando 1
10 equivalente de la amina correspondiente gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 12 h, diluyéndose después con acetato de etilo y extrayéndose una vez con salmuera. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na₂SO₄. El producto se purifica por cromatografía instantánea.

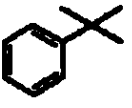
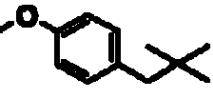
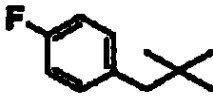
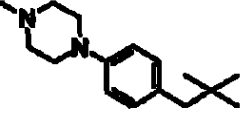
15

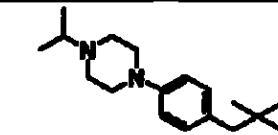
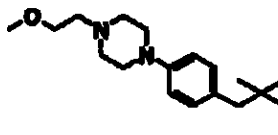
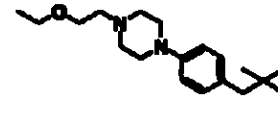
20

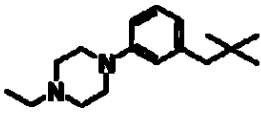
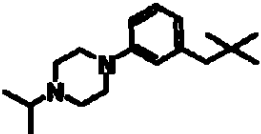
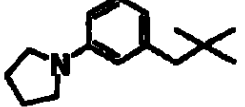
25

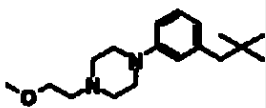
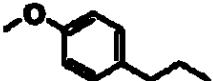
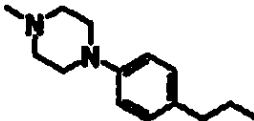
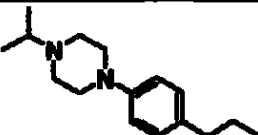
	Ej.	R	MS (ES+) (M+H) ⁺	¹ H-NMR
5	I-50 4-(2,2-Dimetil-propilamino)- 5[(4-metoxi-bencilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		340	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 0.97 (s, 9H).
10	I-51 4-(2,2-Dimetil-propilamino)- 5[(3-metoxi-bencilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		340	(300 MHz, CDCl ₃): 7.94 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.84-7.77 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.32 (d, 2H), 0.98 (s, 9H).
15	I-52 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [4-(4-metil-piperazin-1-il)- bencilamino]-metil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		408	(300 MHz, CDCl ₃): 8.04 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).
20	I-53 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]- bencilamino]-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		468	(300 MHz, CDCl ₃): 8.03 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.70-2.64 (m, 6H), 1.33 (t, 3H), 0.97 (s, 9H).

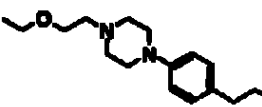
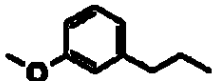
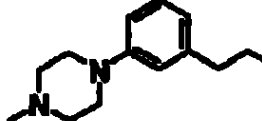
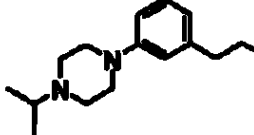
25

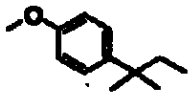
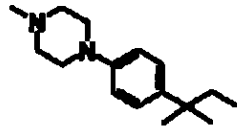
5	I-54 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(1-metil-1-fenil-etilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		338	(300 MHz, CDCl ₃): 7.88 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.37 (m, 5H), (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.01 (s, 9H).
10	I-55 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		382	(300 MHz, CDCl ₃): 7.95 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.27 (d, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).
15	I-56 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		370	(300 MHz, CDCl ₃): 7.90 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.10-6.94 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).
20	I-57 5-({1,1-Dimetil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilamino)-metil)-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-2-carbonitrilo		450	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 2H), 1.14 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).

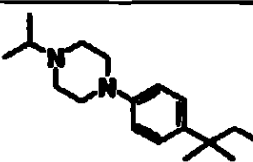
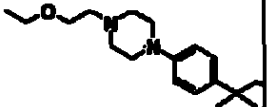
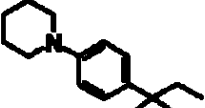
5	I-58 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- ((2-{4-(4-Isopropil-piperazin-1- il)-fenil}-1,1-dimetil-etilamino)- metil)-pirimidina-2-carbonitrilo		478	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.68 (m, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.10 (d, 6H), 0.95 (s, 9H).
10	I-59 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-{4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil}-1,1- dimetil-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		494	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 8H), 1.15 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).
15	I-60 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-{3-[4-(2-etoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil}-1,1- dimetil-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		508	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 8H), 1.18 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).

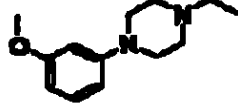
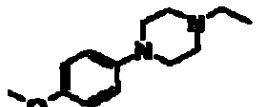
5	I-61 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- ((2-[3-(4-etil-piperazin-1-il)- fenil]-1,1-dimetil-etilamino)- metil)-pirimidina-2-carbonitrilo		464	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.17 (s, 6H), 1.14 (t, 3H), 0.95 (s, 9H).
10	I-62 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- ((2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)- fenil]-1,1-dimetil-etilamino)- metil)-pirimidina-2-carbonitrilo		478	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 7H), 1.17 (s, 6H), 1.10 (d, 6H), 0.95 (s, 9H).
15	I-63 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- ([1,1-dimetil-2-(3-pirrolidin-1-il- fenil)-etilamino]-metil)- pirimidina-2-carbonitrilo		421	(300 MHz, CDCl ₃): 8.08 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.43-6.38 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.18 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).
20				

5	I-84 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-{3-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil}-1,1- dimetil-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		494	(300 MHz, CDCl ₃): 8.00 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.68-2.60 (m, 6H), 1.17 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).
10	I-85 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-(4-metoxi-fenil)-etilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		354	(300 MHz, CDCl ₃): 8.05 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.77 (m, 4H), 0.97 (s, 9H).
15	I-86 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-{4-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil}-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		422	(300 MHz, CDCl ₃): 8.10 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.83-2.70 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 0.99 (s, 9H).
20	I-87 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-{4-(4-Isopropil-piperazin-1- il)-fenil}-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		450	(300 MHz, CDCl ₃): 8.10 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.84-2.68 (m, 7H), 1.12 (d, 6H), 0.99 (s, 9H).
25				

5	I-68 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[4-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil]-etilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		486 (300 MHz, CDCl₃): 8.10 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 6H), 2.82-2.60 (m, 11H), 0.96 (s, 9H).
10	I-69 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[3-metoxi-fenil]-etilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		354 (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.80 (m, 4H), 0.96 (s, 9H).
15	I-70 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil]-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		422 (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).
20	I-71 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)- fenil]-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		450 (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.82-6.65 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.29 (d, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.86-2.70 (m, 6H), 1.13 (d, 6H), 1.13 (d, 6H), 0.99 (s, 9H).

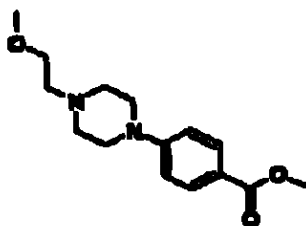
5	I-72 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-pirrol-1-il-etilamino)-metil]- pirimidina-2-carbonitrilo		313	(300 MHz, CDCl ₃): 7.82 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 6.3 (m, 2H), 6.17 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.91 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).
10	I-73 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(3-piperidinil-1-il-propilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		345	(300 MHz, CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.94-2.59 (m, 8H), 2.08-1.82 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 0.994 (s, 1H).
15	I-74 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-(4-metoxi-fenil)-2-metil- propilamino)-metil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		382	(300 MHz, CDCl ₃): 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (d, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.92 (s, 9H).
20	I-75 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-metil-2-[4-(4-metil- piperazin-1-il)-fenil]- propilamino)-metil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		450	(300 MHz, CDCl ₃): 7.84 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 0.94 (s, 9H).

5	I-76 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[4-(4-Isopropil-piperazin-1- il)-fenil]-2-metil-propilamino)- metil]-pirimidina-2-carbonitrilo		478 (300 MHz, CDCl ₃): 7.85 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 6H), 2.75-2.60 (m, 7H), 1.30 (s, 6H), 1.11 (d, 6H), 0.94 (s, 9H).
10	I-77 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[4-[4-(2-etoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil]-2-metil- propilamino)-metil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		508 (300 MHz, CDCl ₃): 7.84 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 3.63-3.59 (m, 4H), 3.53 (q, 2H), 3.26-3.18 (m, 6H), 2.70-2.60 (m, 8H), 1.30 (s, 6H), 1.23 (t, 6H), 0.94 (s, 9H).
15 20	I-78 N-(2-Ciano-4-isobutilamino- pirimidin-5-ilmetil)-4-(4- isopropil-piperazin-1-il)- isopropil-piperazin-1-il)- benzamida		435 (300 MHz, CDCl ₃): 7.87 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.35 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.94 (s, 9H).

5	I-79 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [(2-[4-[4-(2-etoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil]-2-metil- propilamino)-metil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		395	(300 MHz, CDCl ₃): 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.56-6.43 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 0.98 (s, 9H).
10	I-80 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-pirimidina-2-carbonitrilo		395	(300 MHz, CDCl ₃): 7.93 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 6.88 (2d, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 0.98 (s, 9H).
15	I-81 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- ([1-metil-1-(1-fenil-ciclopropil)- etilamino]-metil)-pirimidina-2-carbonitrilo		378	(300 MHz, CDCl ₃): 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 3.83 (s, 2H), 3.19 (d, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.96 (q, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.77 (q, 2H).

Los precursores de ácido benzóico-piperazínico utilizados en la preparación de los compuestos anteriores pueden prepararse substancialmente como se describe a continuación para la referencia del precursor de ácido 4-[4-[(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]benzóico.

Preparación de ácidos benzóico-piperazínico:



5

A) Éster de metilo de ácido 4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazín-1-il]benzóico

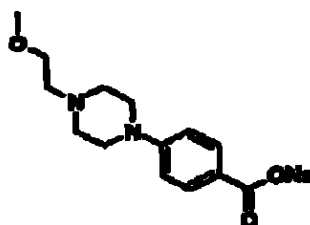
A 10 ml de 1,4-dioxano se le agregan 0.645 g (3.0 mmoles) de metil-4-bromobenzoato 0.519 g (3.6 mmoles) de 1-(2-metoxi-etil)-piperazina, 0.892 g (8.47 mmoles) de fosfato de potasio, 0.177 g (0.45 mmoles) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)bifenilo y 0.137 g (0.15 mmoles) tris-(bencilidenoacetona)paladio (0). La mezcla de reacción resultante se agita bajo argón durante 5 horas a 100°C, después se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra. El filtrado se enjuaga una vez con H₂O y una vez con salmuera, se separa la capa orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol) entrega 0.52 g de éster de metilo de ácido 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazina-1-il]benzóico como un sólido.

20

MS (ES⁺): 279 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 2.68 (m, 6H).

25



5

B) Sal de sodio de ácido 4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]benzólico

A 4 ml de MeOH/H₂O (1:1) se le agregan 0.52 g (1.87 mmoles) de éster de metilo de ácido 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]benzólico y 0.078 g (1.96 mmoles) de NaOH (30%). La mezcla de reacción resultante se agita 1 hora a 80°C, se enfría después a temperatura ambiente y se diluye con H₂O. La capa de H₂O se extrae 3 veces con éter de dietilo y después se liofiliza para entregar 0.47 g de sal de sodio de ácido 4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzólico como un sólido blanco.

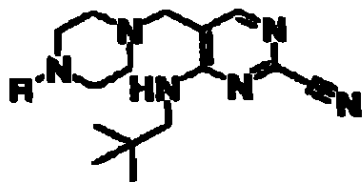
15

MS (ES⁺): 265 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.97 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 2.82 (m, 6H).

20

25

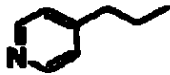


5

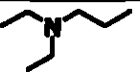
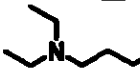
10

15

20

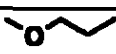
Ej.	R	MS (ES+) (M+H) ⁺	¹ H-NMR
I-82 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-pirimidina-2-carbonitrilo		394	(300 MHz, CDCl ₃): 8.50 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 10H), 0.99 (s, 9H).
I-83 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5-[4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-pirimidina-2-carbonitrilo		394	(300 MHz, CDCl ₃): 8.50 (d, 1H), 7.88 (s & t, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.60-2.41 (m, amplo, 8H), 0.99 (s, 9H).
I-84 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-pirimidina-2-carbonitrilo		380	(300 MHz, CDCl ₃): 8.53 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.60-2.40 (m, amplo, 8H), 0.99 (s, 9H).

25

5	1-85 4-(2,2-Dimetil-propilamino)- 5-[4-(2- piperadin-1-il-etil)- piperazin-1-ilmetil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		400	(300MHz, CDCl ₃): 7.85 (s & t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.60-2.38 (m, 16H), 1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).
	1-86 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [4-(2- pirrolidin-1-il-etil)- piperazin-1-ilmetil]- pirimidina-2-carbonitrilo		386	(300MHz, CDCl ₃): 7.86 (s & t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 2.70-2.40 (m, 16H), 1.82 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).
10	1-87 5-[4-(2-Dietilamino-etil)- piperazin-1-ilmetil]-4- (2,2- dimetil-propilamino)- pirimidina- 2-carbonitrilo		388	(300MHz, CDCl ₃): 7.89 (s & t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.31 (d, 2H), 2.64-2.42 (m, 16H), 1.06 (t, 6H), 1.00 (s, 9H).
15	1-88 5-[4-(3-Dietilamino- propil)-piperazin-1-ilmetil]-4- (2,2-dimetil-propilamino)- pirimidina-2-carbonitrilo		402	(300MHz, CDCl ₃): 7.89 (s & t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.60-2.32 (m, 16H), 1.67 (m, 2H), 1.06 (t, 6H), 1.00 (s, 9H).
20	1-89 4-(2,2-Dimetil-propilamino)-5- [4-(1-metil-piperadin-4-il)- piperazin-1-ilmetil]-pirimidina- 2-carbonitrilo		386	(300MHz, CDCl ₃): 7.92 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.29 (d, 2H), 2.95 (d, amplia, 2H), 2.64 -2.41 (m, amplia, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.20-1.59 (m, 5H), 0.99 (s, 9H).

5

10

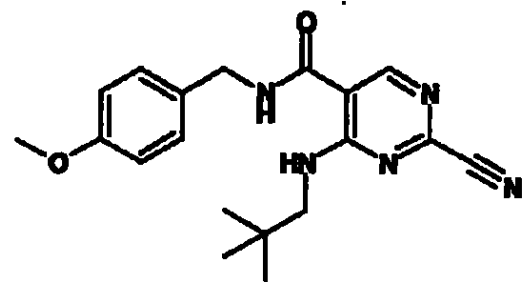
I-90 4-(2,2-Dimetil- propilamino)- 5-(4- pirrolidin-1-il-piperidin-1- 1imetil)-pirimidina-2- carbonitrilo		357	(300MHz, CDCl₃): 7.96 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.29 (d, 2H), 2.85 (d, amplia, 2H), 2.60 (m, amplia, 4H), 2.05 (m, 3H), 1.99-1.50 (m, 8H), 0.98 (s, 9H).
I-91 4-(2,2-Dimetil- propilamino)- 5-[4-(2- metoxi-etil)-piperazin- 1-1imetil]-pirimidina-2- carbonitrilo		347	(300MHz, CDCl₃): 7.87 (s & t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 2.62 -2.48 (m, amplia, 10H), 1.00 (s, 9H).

El Ejemplo II describe la preparación de 2 carbonitrilos de
 pirimidina substituidos con 5-amido.

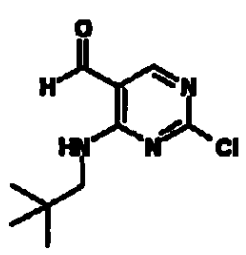
Ejemplo II-1

4-metoxi-bencilamida de ácido 2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
 propilamino)-pirimidina-5-carboxílico

20



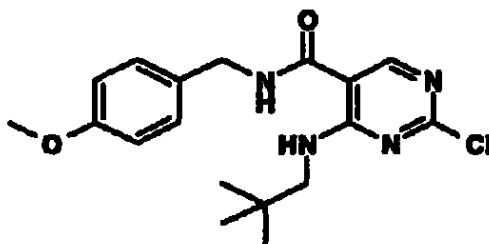
A.2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carbaldehido



A una solución de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina (30 g, 108 mmoles) en THF (500 ml) se le agrega n-butilitio (1.6 mol/l en n-hexano, 148 ml, 237 mmoles) gota a gota a -78°C y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se
5 agrega etilformato (19 ml, 230 mol) gota a gota a la mezcla a -78°C , y se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfría con NH_4Cl saturado a -78°C y se extrae después con AcOEt. Los extractos combinados se enjuagan con
10 agua, salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel sílice (eluyente: n-hexano: AcOEt = 4:1) entregando 2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carbaldehído. $R_f = 0.56$ (n-hexano: AcOEt = 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (400
15 MHz, DMSO-d_6) 1.00 (s, 9H); 3.41 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.88 (brs, 1H), 9.84 (s, 1H).

B. 4-Metoxi-bencilamida de ácido 2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico

20

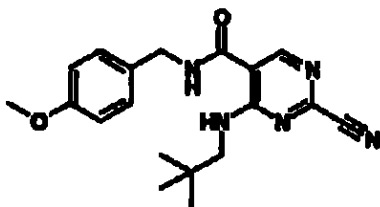


25

A una solución de 2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carbaldehído (1.2g, 5,27 mmoles) en THF (20 ml) se le agrega ácido sulfámico (0.819 g, 8.4 mmoles) a temperatura ambiente. A la mezcla, se le agrega clorito de sodio (1.43 g, 15.8 mmoles) en agua (10 ml) gota a gota a 0°C y se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 30 minutos, a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se enjuagan con agua, salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para entregar el ácido crudo (1.17 g). A una solución del ácido crudo (0.5g, 2.05 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le agrega cloruro de oxalilo (0.36 ml, 4.1 mmoles) y una cantidad catalítica de DMF sucesivamente a 0°C, y se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se transfiere a una solución de p-metoxibencilamina (2.25 g, 16.7 mmoles) en THF (30 ml) a -10°C - -20°C y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría con agua fría y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se enjuagan con agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano: AcOEt = 2:1) entregando 4-metoxi-bencilamida de ácido 2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico. R_f = 0.38 (n-hexano: AcOEt = 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

1.01 (s, 9H); 3.35 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 6.23 (brs, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.09 (brs, 1H).

C. 4-Metoxi-bencilamida de ácido de 2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico



10

A una solución de NaCN (95 mg, 1.9 mmoles) en agua (1 ml) y DMSO (10 ml) se agregan 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (48 mg, 0.43 mmoles) y 4-metoxi-bencilamida de ácido 2-ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico (470 mg, 1.3 mmoles) en DMSO (2 ml) sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se vierte en agua fría y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se enjuagan con agua, salmuera y se secan sobre MgSO₄. El residuo concentrado se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano: AcOEt = 2:1) entregando 4-metoxi-bencilamida de ácido 2-ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico. R_f = 0.45 (n-hexano: AcOEt = 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.00 (s, 9H); 3.37 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 6.36 (brs, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H).

15

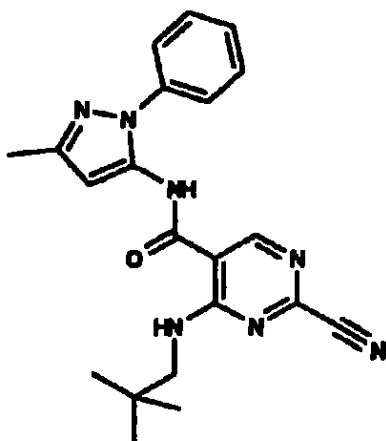
20

25

II-2

(5-metil-2-fenil-2.H.-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-Cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico

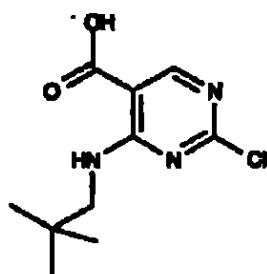
5



10

A. Ácido 2-Cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico

15

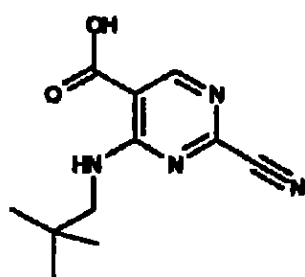


20

A una solución de ácido 2,4-Dicloro-pirimidina-5-carboxílico (1.04 g, 5.39 mmoles) y trietilamina (1.65 ml, 11.9 mmoles) en DMSO (10 ml) se le agrega neopentilamina (0.517 g, 5.93 mmoles) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después de
25 agitarse a 80°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluye

con agua fría (50 ml) y 1 N de ácido hidroclicrico acuoso (7.0 ml), y se extrae con CH₂Cl₂. Se enjuaga el extracto con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida para entregar el producto crudo. R_f= 0.27 (AcOEt: MeOH = 10:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.93 (s, 9H); 3.31 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.77 (br, 1H).

B. Ácido 2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico



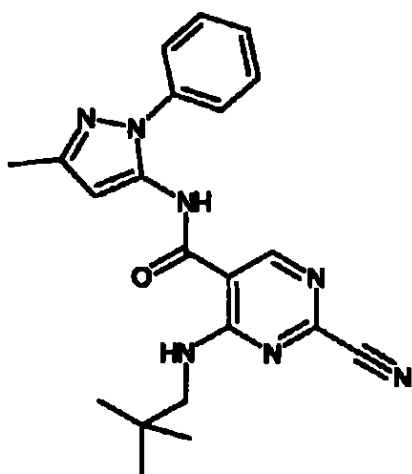
A una solución de NaCN (332 g, 6.78 mmoles) en agua (2 ml) y DMSO (8 ml) se le agrega 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano (658 mg, 5.87 mmoles) y ácido 2-cloro-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico (1.10 g, 4.52 mmoles) sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a 70°C, la mezcla de reacción se diluye con agua fría (50 ml) y 1N de ácido hidroclicrico acuoso (11.7 ml), y se extrae con CH₂Cl₂. El extracto se enjuaga con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida para entregar el producto crudo. R_f= 0.22 (AcOEt : MeOH = 10:1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

0.94 (s, 9H); 3.34 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.94 (br, 1H).

C. (5-amida-2-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico

5

10



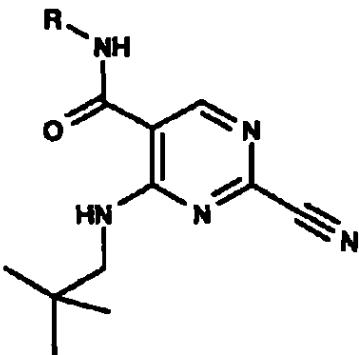
A una solución de ácido 2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
pirimidina-5-carboxílico (150 g, 0.640 mmoles), 5-Metil-2-fenil-2H-
15 pirazol-3-ilamina (211 mg, 1.28 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazola
(147 mg, 1.28 mmoles) en DMF (5 ml) se le agrega 1-etil-3-(3-
dimetilaminopropil)-carbodilimida (199 mg, 1.28 mmoles) a
temperatura ambiente. Después de agitarse durante 15 horas a
temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con acetato
20 de etilo, se enjuaga con NaHCO₃ saturado, se seca sobre MgSO₄ y
se concentra. El producto crudo se purifica por HPLC de fase
inversa para entregar el producto. R_f= 0.44 (n-hexano: AcOEt =
1:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.98 (s, 9H); 2.33 (s, 3H), 3.37
(d, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.41-7.53 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 9.01 (br,
25 1H).

Al repetir los procedimientos descritos anteriormente utilizando las materias primas y condiciones apropiadas se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula XI como se identifican a continuación en el Cuadro 2.

5

XI

10



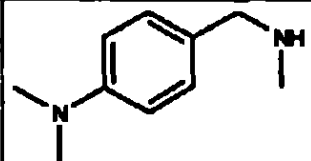
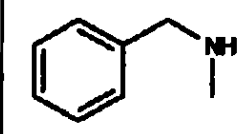
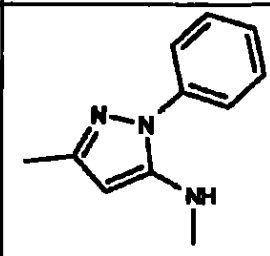
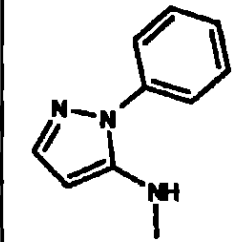
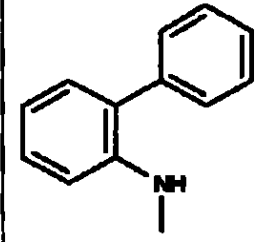
Cuadro 2

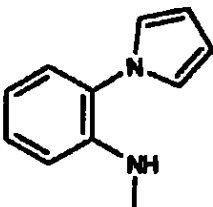
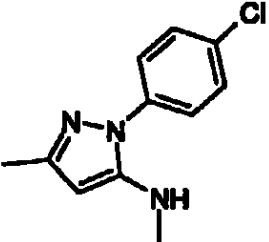
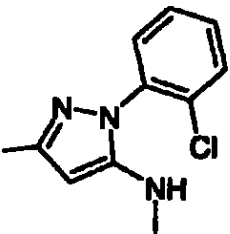
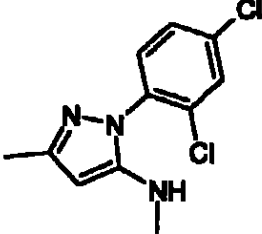
15

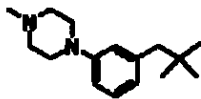
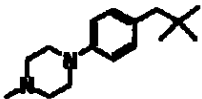
20

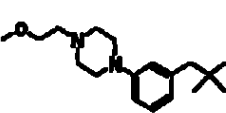
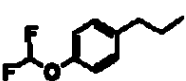
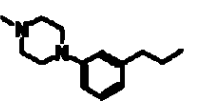
Ejemplo No.	R-NH	Entrega (%)	Rf (solvente)	¹ H NMR(400 MHz,)
II-3		56	0.63 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 3.37(d, 2H), 4.57(d,2H), 6.61(br,1H), 7.27(d,2H), 7.33(d, 2H), 8.32(s,1H), 9.05(br, 1H)

25

5	II-4		47	0.54 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 2.95(s, 6H), 3.36(d, 2H), 4.47(d, 2H), 6.37 (br, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.19(d, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.11(br, 1H)
10	II-5		27	0.64 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 3.38(d, 2H), 4.61(d, 2H), 6.38(br, 1H), 7.32-7.38(m, 5H), 8.30(s, 1H), 9.07 (br, 1H)
15	II-2		34	0.44 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.98(s, 9H), 2.33(s, 3H), 3.37(d, 2H), 6.55(s, 1H), 7.41-7.53(m, 5H), 8.24 (s, 1H), 9.01 (br, 1H)
20	II-6		27	0.40 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.99(s, 9H), 3.39(d, 2H), 6.77(d, 1H), 7.47-7.58(m, 5H), 7.68(d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.97(br, 1H)
25	II-7		26	0.73 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 3.38(d, 2H), 7.28-7.54(m, 8H), 7.86 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.05(br, 1H)

5	II-8		22	0.67 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 1.00(s, 9H), 3.38(d, 2H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.81-6.82(m,2H), 7.26-7.29(m,1H), 7.40-7.43(m,1H), 7.45-7.49(m,1H), 7.59 (brs,1H), 7.93 (s,1H), 8.42(d,1H), 9.05 (br, 1H)
10	II-9		22	0.46 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.97(s, 9H), 2.32(s, 3H), 3.37(d,2H), 6.46 (s, 1H), 7.38(d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.93 (br,1H)
15	II-10		23	0.37 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.98(s, 9H), 2.31(s, 3H), 3.37(d,2H), 6.48(s, 1H), 7.30-7.42(m,3H), 7.49 (m,1H), 8.31(s,1H), 8.91 (br,1H)
20	II-11		10	0.50 (n-hexano: AcOEt=1:1)	(CDCl ₃) 0.97(s, 9H), 2.34(s, 3H), 3.35(d,2H), 6.48(s, 1H), 7.38-7.45(m,2H), 7.58(m,1H), 7.83 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.81 (br,1H)
25					

	Ej	R	MS (ES+) (M+H) ⁺	1H-NMR
5	II-12 [2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-amida de ácido 2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico		396	(300 MHz, CDCl ₃): 8.92 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
10	II-13 {1,1-dimetil-2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil}-amida de ácido 2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico		484	(300 MHz, CDCl ₃): 8.97 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.68- 6.60(m,2H), 3.37 (d, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.39 (s,3H), 1.48 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
15	II-14 {1,1-dimetil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil}-amida de ácido 2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico		464	(300 MHz, CDCl ₃): 8.92 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.02(d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.38 (d,2H), 3.20 (m,4H), 2.98 (s, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
20	II-15 {1,1-dimetil-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenil]-etil}-amida de ácido 2-Clano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidina-5-carboxílico		478	(300 MHz, CDCl ₃): 8.95 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.10(t, 1H), 6.54-6.40 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 3.37 (d,2H), 3.18 (t, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.65 (m, 4H), 1.84(m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.00 (s, 9H).
25				

5	II-16 (2-{3-[4-(2-etoxi-etil)- piperazin-1-il]-fenil}-1,1- dimetil-etil)-amida de ácido 2- Ciano-4-(2,2-dimetil- propilamino)-pirimidina-5- carboxílico		522 (300 MHz, CDCl ₃): 8.96 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.52 (q, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.65 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.00 (s, 9H).
10	II-17 [2-(4-difluorometoxi-fenil)- etil]amida de ácido 2-Ciano-4- (2,2-dimetil-propilamino)- pirimidina-5-carboxílico		404 (300 MHz, CDCl ₃): 9.00 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.14 (t, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.36 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 1.00 (s, 9H).
15	II-18 {2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)- fenil]-etil}-amida de ácido 2- Ciano-4-(2,2-dimetil- propilamino)-pirimidina-5- carboxílico		436 (300 MHz, DMSO-d ₆): 9.28 (t, 1H), 8.92 (t, 1H), 7.21(d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.76(d, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.49(q, 2H), 3.30 (d, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

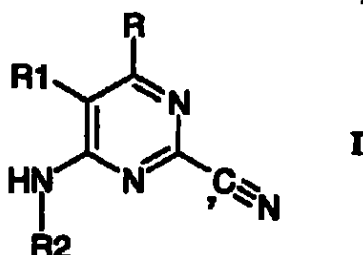
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque

5



10

en donde

R es H, -R4, -OR4 o NR3R4,

en donde R3 es H, alquilo inferior o cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, y

15 R4 es alquilo inferior o cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, y

en donde R3 y R4 se substituyen independientemente, opcionalmente por halo, hidroxil, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente amino substituidos con mono- o di-alquilo inferior;

20 R1 es -CO-NR5R6, -NH-CO-R5, -CH₂-NH-C(O)-R5, -CO-R5, -S(O)R5, -S(O)₂-R5, -CH₂-CO-R5 o -CH₂-NR5R6,

en donde

R₆ es arilo, arilo-alquilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos

25 de carbono-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo-

alquilo inferior,

R6 es H, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo

5 inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior, o

en donde R5 y R6 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo N-heterociclilo,

en donde N-heterociclilo denota un nitrógeno saturado, parcialmente no saturado o aromático que contiene una mitad

10 heterocíclica unida a través de un átomo de nitrógeno de la misma que tiene de 3 a 8 átomos anulares que contienen opcionalmente

1, 2, o 3 átomos heterogéneos adicionales seleccionados de entre N, NR7, O, S, S(O) o S(O)₂ en donde R7 es H u opcionalmente

substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo tanto el

15 acilo de alquilo inferior, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo,

o acilo de arilo, por ejemplo, benzofilo), amido, arilo, S(O) o S(O)₂), y en donde el N-heterociclilo se fusiona opcionalmente en

una estructura bicíclica, por ejemplo, con un anillo de benceno o piridina, y en donde el N-heterociclilo se enlaza opcionalmente en

20 una estructura espiral con un anillo heterocíclico o de cicloalquilo integrado de 3 a 8 miembros en el que el anillo heterocíclico tiene

de 3 a 10 miembros anulares y contiene de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de entre N, NR6, O, S, S(O), o S(O)₂

en donde R6 es como se definió con anterioridad), y

25 en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10

miembros anulares y que contiene de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de entre N, NR₇, O, S, S(O) o S(O)₂ en donde R₇ es como se definió con anterioridad), y

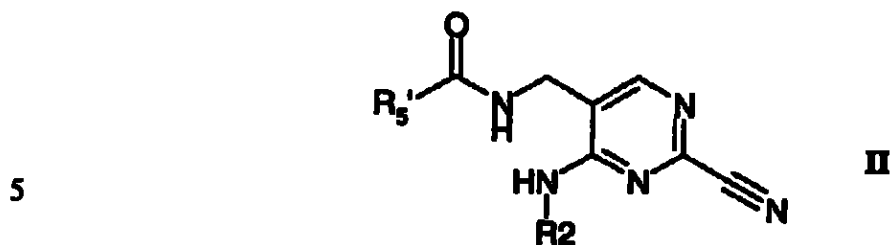
en donde R₅ y R₆ se substituyen independientemente, 5 opcionalmente por uno o más grupos, por ejemplo, 1-3 grupos, seleccionados de entre halo, hidroxí, oxo, alcoxi inferior, CN o NO₂, u opcionalmente substituidos (opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, alquilo inferior con arilo, N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo 10 inferior (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de entre halo, hidroxí, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, CN, NO₂, opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior, N-heterociclilo o N-heterociclilo-alquilo inferior, u opcionalmente 15 amino substituido con mono- o di-alquilo inferior;

R₂ es H independientemente, u opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con molécula de 3 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior, heterociclilo, o heterociclilo- 20 alquilo inferior), y

en donde R₂ se substituye opcionalmente por halo, hidroxí, oxo, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente amino substituido con mono- o di-alquilo inferior.

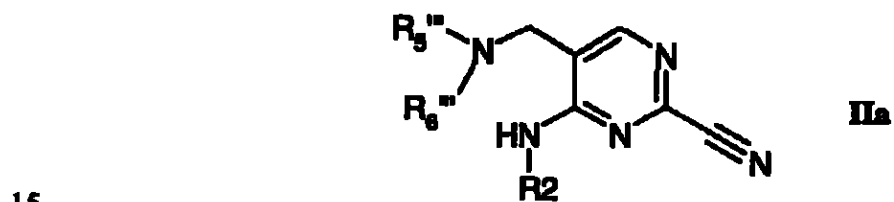
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la 25 fórmula II, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente

acceptable



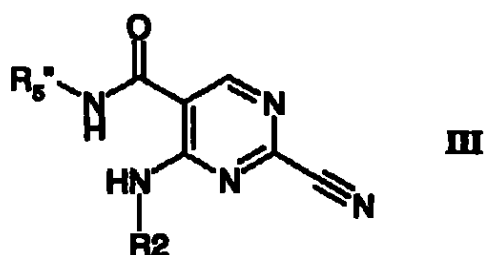
en donde R2 es como se definió con anterioridad y R5' es como se definió con anterioridad para R5 en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la
10 fórmula IIa, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente
acceptable



en donde R2 es como se definió con anterioridad y R5''' y R6''' son como se definió con anterioridad para R5 y R6 respectivamente en la reivindicación 1.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la
fórmula III, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del
mismo



5

en donde R₂ es como se definió con anterioridad y R₅'' es como se definió con anterioridad para R₅ en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una
10 sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona a partir de cualquiera de los Ejemplos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se utiliza como un farmacéutico.

7. Una composición farmacéutica que comprende un
15 compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

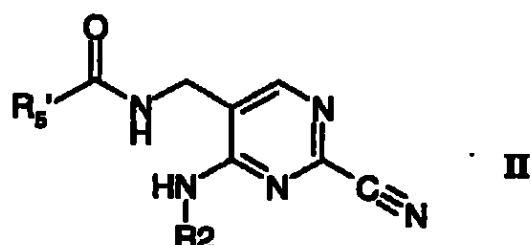
8. Un método para tratar un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad o condición médica en la cual se vea implicada la catepsina K, el cual comprende administrarle al
20 paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o
25 condición médica en la cual se encuentra involucrada la catepsina

K.

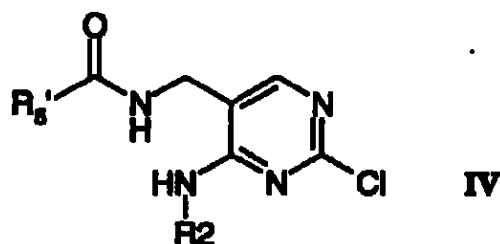
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula II o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

5



10 en donde R_2 y R_5' son como se definió con anterioridad, comprende la cianación de un precursor 2-cloro de la fórmula IV

15

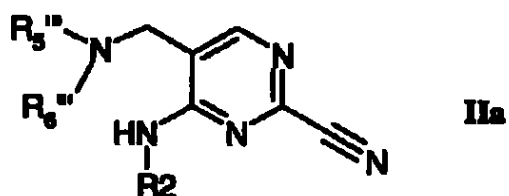


en donde R_2 y R_5' son como se definió con anterioridad; y por lo tanto, si se desea, convertir el producto obtenido a un compuesto adicional de la fórmula II, o en una sal o éster del mismo.

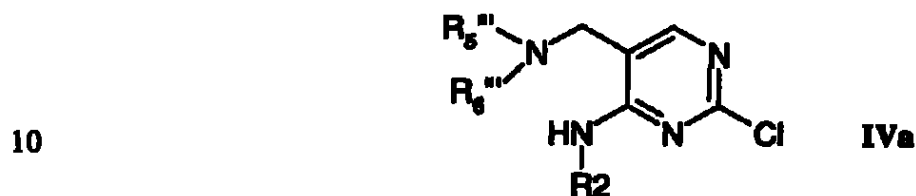
20

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula IIa o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable

25

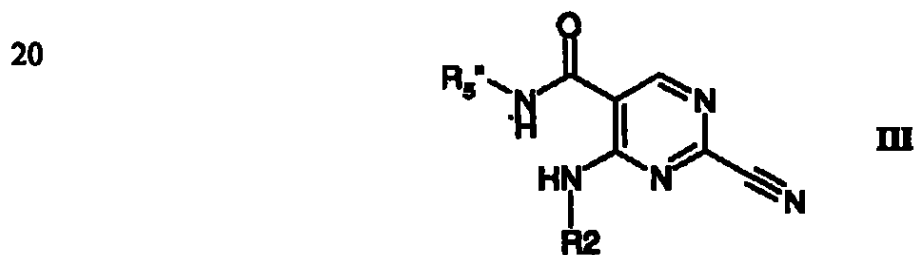


5 en donde R2, R5'' y R6''' son como se definió con anterioridad, que comprende la cianación de un precursor de 2-cloro de la fórmula IVa



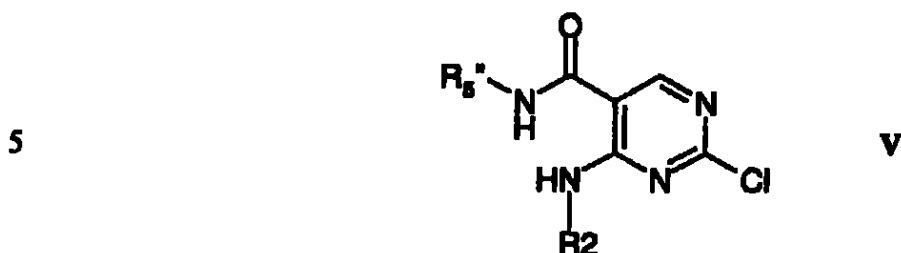
10 en donde R2, R5'' y R6''' son como se definió con anterioridad, y por lo tanto, si se desea, convertir el producto obtenido a un compuesto adicional de la fórmula IIa, o en una sal o éster del mismo.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula III o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

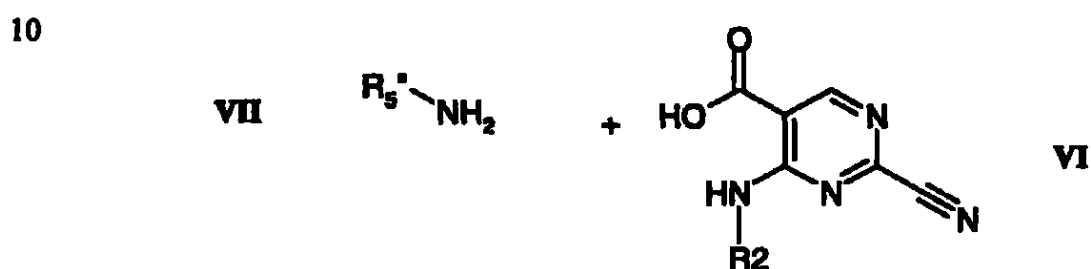


25 en donde R2 y R5'' son como se definió con anterioridad, que

comprende ya sea la cianación de un precursor de 2-cloro de la fórmula V



o el acoplamiento de un precursor de ácido carboxílico de la fórmula VI con una amina correspondiente de la fórmula VII



15 en donde R2 y R5'' son como se definió con anterioridad, después, si se desea, convertir el producto obtenido a un compuesto adicional de la fórmula III, o a una sal o éster del mismo.

20

25

①

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
International Application No.	
International Filing Date	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4-32126A/32127	

Box No. I TITLE OF INVENTION PYRIMIDINE DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ALTMANN, Eva Tannenweg 5 4153 Reinach CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> HAYAKAWA, Kenji 2.15.7 Nakayama-Satsukidal, Takarazuka-shi Hyogo Pref. 665-0871 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> IWASAKI, Genji 2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi Ibaraki Pref. 305-0046 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☐ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☐ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

- (vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30 August 2001 (30.08.01)	0121026.9	GB		
item (2) 30 August 2001 (30.08.01)	0121024.4	GB		
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA /				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)		Number	Country (or regional Office)	
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets)	:	6
description (excluding sequence listing part)	:	52
claims	:	6
abstract	:	1
drawings	:	—
Sub-total number of sheets	:	65

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)

:	—	
Total number of sheets	:	65

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))

(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | |
|---|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : | 1 |
| 2. ☐ original separate power of attorney | : | |
| 3. ☐ original general power of attorney | : | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney, reference number, if any: AV 36871 + 37586 | : | 2 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : | |
| 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2) | : | 2 |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | : | |
| 10. ☐ other (specify): | : | |

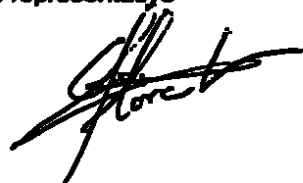
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: **English**

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative



14.08.2002

GROS, Florent AV 36871 + 37586

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Marzo del 2003 (13.03.2003)



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/020278 A1

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/506, C07D 239/42, A61P 29/00, C07D 401/12, 403/12

(74) Agente: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/09661

(22) Fecha de Presentación Inter.: 29 de Agosto del 2002 (29.08.2002)

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Datos de Prioridad:

0121026.9 30 de Agosto del 2001 (30.08.2001) GB
0121024.4 30 de Agosto del 2001 (30.08.2001) GB

(84) Estados Designados (regional): patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(71) Solicitante (para todas las Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional.

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): ALTMAN, Eva [CH/CH]; Tannenweg 5, CH-4153 Reinach (CH). HAYAKAWA, Kenji [JP/JP]; 2-15-7, Nakayama-Saburukidai, Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871 (JP). IWASAKI, Genji [JP/JP]; 2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046 (JP).

(54) Título: INHIBIDORES DE PROTEASA DE CISTEINA CON ESTRUCTURA DE 2-CIANO-4-AMINO-PIRIMIDINA Y ACTIVIDAD INHIBIDORA DE CATEPSINA K PARA EL TRATAMIENTO DE INFLAMACIONES Y OTRAS ENFERMEDADES

(57) Resumen:

La invención proporciona compuestos de la fórmula I o una sal o éster de los mismos farmacéuticamente aceptables (I), en donde los símbolos tienen el significado como se define, los cuales son inhibidores de la catepsina K y encuentran uso farmacéutico para el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas en las cuales se encuentra involucrada la catepsina K, por ejemplo, diversos padecimientos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis y tumores.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020278 A1(51) International Patent Classification²: A61K 31/306,
C07D 239/42, A61P 29/00, C07D 401/12, 403/12IWASAKI, Kenji [JP/JP]; 2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi,
Ibaraki Pref. 305-0046 (JP).

(21) International Application Number: PCT/EP02/09661

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual
Property, Patent & Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(22) International Filing Date: 29 August 2002 (29.08.2002)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0121026.9 30 August 2001 (30.08.2001) GB
0121024.4 30 August 2001 (30.08.2001) GB(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

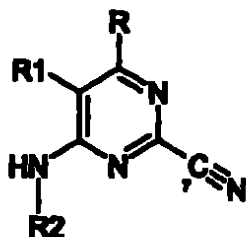
Published:

— with international search report

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (*for US only*): ALTMAN, Eva
[CH/CH]; Tannenweg 3, CH-4153 Reinach (CH).
HAYAKAWA, Kenji [JP/JP]; 2-15-7, Nakayama-Sai-
sukidai, Tsukazuka-shi, Iiyogo Pref. 665-0871 (JP).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.

WO 03/020278 A1

(54) Title: CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS WITH 2-CYANO-4-AMINO-PYRIMIDINE STRUCTURE AND CATHEPSIN
K INHIBITORY ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATIONS AND OTHER DISEASES(57) Abstract: The invention provides compounds of formula I or a pharmaceutically ac-
ceptable salt or ester thereof (I), wherein the symbols have meaning as defined, which are
inhibitors of cathepsin K and find use pharmaceutically for treatment of diseases and medical
conditions in which cathepsin K is implicated, e.g. various disorders including inflammation,
rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis and tumors.

Corporate Intellectual Property

PATENT COOPERATION TREATY

PCT 1C

94

28. Jan. 2003

(3)

APPL. M/D F/I P/S Copy PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2003 (20.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127	
International application No. PCT/EP02/09661	International filing date (day/month/year) 29 August 2002 (29.08.02)

1. The following Indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address NOVARTIS-PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	State of Nationality AT	State of Residence AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Jean-Luc MARTIN (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8887
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT (A)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 09661	International filing date (day/month/year) 29/08/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/08/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS WITH 2-CYANO-4-AMINO-PYRIMIDINE STRUCTURE AND CATHEPSIN K INHIBITORY ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATIONS AND OTHER DISEASES.

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/506 C07D239/42 A61P29/00 C07D401/12 C07D403/12

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 A61K C07D

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

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

EPO-Internal, MPI 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.
X	WO 97 09315 A (SIGNAL PHARM INC (US)) 13 March 1997 (1997-03-13) page 1, line 9 page 8; table 1 page 34 -page 39; claims 1,2,4-7,13-15,19,34-44 —	1-12
A	DE 198 17 459 A (BASF AG (D)) 21 October 1999 (1999-10-21) the whole document —	1-12
A	WO 01 19816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (D)) 22 March 2001 (2001-03-22) the whole document —	1-12
-/-		

☒ 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 (see specification)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 October 2002

Date of mailing of the international search report

11/11/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 2911, D-60029 Frankfurt a.M.
Tel. (+49-70) 340-3040, Telex 51 881 epo nl,
Fax (+49-70) 340-3010

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/09661

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 83460 A (TANABE SEIYAKU CO (JP)) 8 November 2001 (2001-11-08) preparation of the examples using 2-cyano-4-amino-5-carbonyl-pyrimidine derivatives, e.g. pages 55-58 e.g. compound with the RN: 372112-77-1 4-''(3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl! amino!-5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)- 2-Pyrimidinecarbonitrile	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/09661

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09661

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9709315	A	13-03-1997	US	5811428 A	22-09-1998
			AU	726058 B2	26-10-2000
			AU	7013096 A	27-03-1997
			AU	726522 B2	09-11-2000
			AU	7163196 A	27-03-1997
			CA	2230894 A1	13-03-1997
			CA	2230896 A1	13-03-1997
			EP	0850228 A1	01-07-1998
			JP	11512390 T	26-10-1999
			JP	11512399 T	26-10-1999
			WO	9709325 A1	13-03-1997
			WO	9709315 A1	13-03-1997
			US	5935966 A	10-08-1999
DE 19817459	A	21-10-1999	DE	19817459 A1	21-10-1999
			AU	3927199 A	08-11-1999
			BG	104831 A	31-05-2001
			BR	9909772 A	19-12-2000
			CA	2328438 A1	28-10-1999
			CN	1301255 T	27-06-2001
			WO	9954304 A1	28-10-1999
			EP	1073638 A1	07-02-2001
			HR	20000786 A1	31-08-2001
			HU	0101688 A2	28-11-2001
			JP	2002512228 T	23-04-2002
			NO	20005264 A	19-10-2000
			PL	343467 A1	13-08-2001
			SK	14522000 A3	10-05-2001
			TR	200003056 T2	21-02-2001
WO 0119816	A	22-03-2001	AU	7081800 A	17-04-2001
			CZ	20020844 A3	12-06-2002
			EP	1218372 A1	03-07-2002
			NO	20021207 A	12-03-2002
			US	2002058809 A1	16-05-2002
			WO	0119816 A1	22-03-2001
			US	6420364 B1	16-07-2002
WO 0183460	A	08-11-2001	AU	4114201 A	12-11-2001
			AU	7311800 A	17-04-2001
			BR	0014526 A	18-06-2002
			CN	1374953 T	16-10-2002
			EP	1219609 A1	03-07-2002
			WO	0119802 A1	22-03-2001
			WO	0183460 A1	08-11-2001
			JP	2002012587 A	15-01-2002
			NO	20021308 A	24-04-2002
			TR	200200701 T2	21-06-2002

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127	
International application No. PCT/EP 02/09661	International filing date (day/month/year) 29 August 2002 (29.08.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 30 August 2001 (30.08.01)	
Title of invention CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS WITH 2-CYANO-4-AMINO-PYRIMIDINE STRUCTURE AND CATHEPSIN K INHIBITORY ACTIVITY FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATIONS AND OTHER DISEASES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ALTMANN, Eva Tannenweg 5 4153 Reinach CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> HAYAKAWA, Kenji 2.15.7 Nakayama-Satsukidai, Takarazuka-shi Hyogo Pref. 665-0871 JP	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> IWASAKI, Genji 2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi Ibaraki Pref. 305-0046 JP	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP	State <i>(that is, country)</i> of residence: JP
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general authorization 46171 |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

30.01.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/09661		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127		Date stamp of the IPRA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPRA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPERs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPRA/ <u>EP</u>	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPRA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: <u>2811 0031</u>	
		Date: <u>30.01.2003</u>	
		Name: <u>Novartis AG</u>	
		Signature: _____	

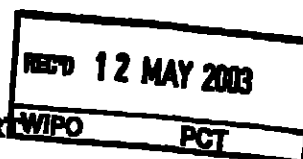
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

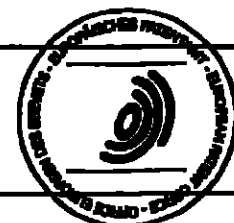
(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)



Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/16)	
International application No. PCT/EP 02/ 09661	International filing date (day/month/year) 29/08/2002	Priority date (day/month/year) 30/08/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/506		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists 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 31/01/2003	Date of completion of this report 30/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 521656 optima d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GRILLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No.PCT/EP 02/ 09661

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

14.04.2003
4 -32126A/32127
Adrian Spillmann

VT
PCT
EP02/09881

6

ASP
Corporate Intellectual Property
17. Feb. 2003
APPL M/D F/L PS Copy:
PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

108

Date of mailing (day/month/year)		14/02/2003
Applicant's or agent's file reference 4 -32126A/32127		REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/EP 02/ 09661	International filing date (day/month/year) 29/08/2002	Priority date (day/month/year) 30/08/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/506		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
II ☐ Priority
III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV ☐ Lack of unity of invention
V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI ☐ Certain documents cited
VII ☐ Certain defects in the international application
VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 30/12/2003

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828
---	--



I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

04-016657

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO I

Fecha 11/03/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

[Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

[Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir : S Desistir : S

No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Secc: 0 Seac: 0

Isencia **Codigo** **Ctr**

Nombre

1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA

1 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

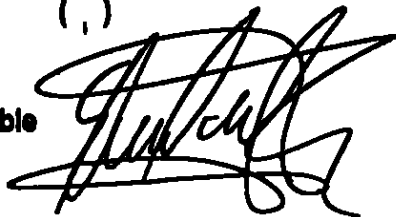
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

Folios: 109

Radicación: SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 04016657 00000000
 Fecha (MM/AA): 2004-02-25 15:35:19
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS AG.

Oficio N°
03490

ASUNTO:	Radicación N°	04-16657
	Solicitud internacional	PCT/EP02/09661
	Fecha inicio fase nacional	30/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR 2004

202060