



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 04 - 51615

54. **TÍTULO** " 2-Amino - cefalosporinocarboxamidas sustituidas y su uso como inhibidores de acción proteasa "

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 209/42//A61K 81/404,
31/33

71. **SOLICITANTE** F. Hoffmann - La Roche AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza

74. **APODERADO** Teste patente invención
T.P. 6724

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 2 Junio 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04031615 00000000

Folios: 172

Fecha (AÑO): 2004-04-02 17:09:29

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F.HOFFMANN-LA-ROCHE AG

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

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 8088701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O AP DERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8088701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: GABRIEL, Thomas; KRAUSS, Nancy, Elisabeth; MIRZADEGAN,
Taraneh; PALMER, Wylie, Solang y SMITH, David, Bernard.Dirección: 700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117; 1054 Paintbrush Drive,
Sunnyvale, CA 94086; 989 Terrace Drive, Los Altos, CA 94024; 280 Easy Street
#102, Mountain View, CA 94043 y 218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EPO2/13221

Fecha: 25/11/02

Publicación Internacional No. WO 03/048123 A1

Fecha: 12/06/03

⑥

Título (54)

"2-AMINO-CICLOALCANOCARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU US
COMO INHIBIDORES DE CISTEIN PROTEASAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/42 // A61K 31/404, 31/33

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04.12.2001

(31) Número de Solicitud

60/338,750

⑨

Comprobante de Pago No. 04- 34,844

Fecha: Mayo 03 de 2004

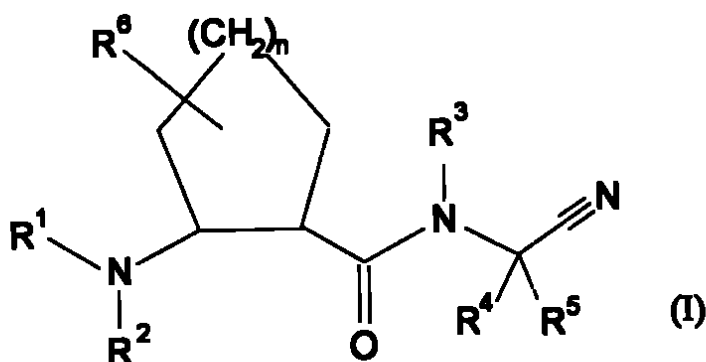
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO VIOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.684 Btas. T.P. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04031615 00000000 Folios: 172
Fecha (AMB): 2004-06-02 17:09:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,844
FECHA : MAYO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

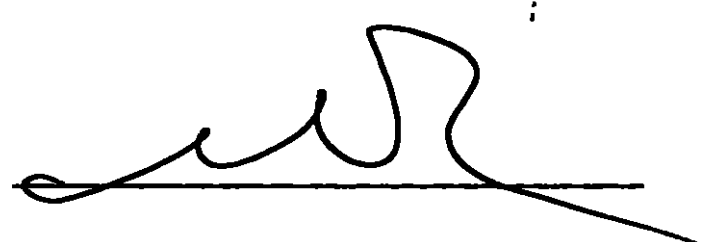
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	221S2254	03/05/2004	4,725,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

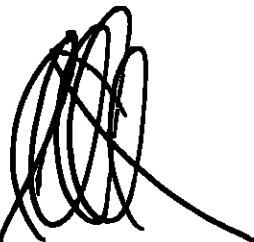


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

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

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

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

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

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

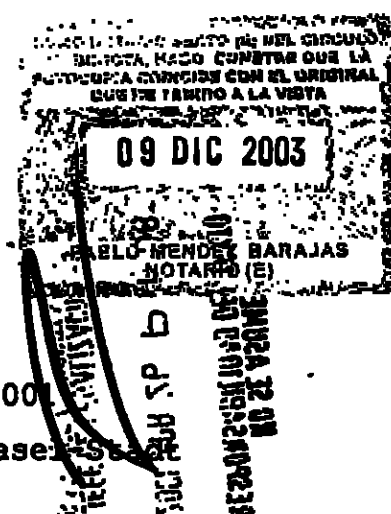
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

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

Bogotá, 24 de abril 2001.



LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Handwritten signature]
Resolución No. 1000 del 2001

24/04/2001 12:00 PM

OFICINA DE ASISTENTE
 DEPENDENCIA DEL TERCER
 2008 APR 24
 OFICINA DE LEGALIZACIÓN
 SANTIAGO DE BOGOTÁ D.C.

09 DIC 2008
 POLO BENEZ MORALES
 NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 421808
 COTA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

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

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

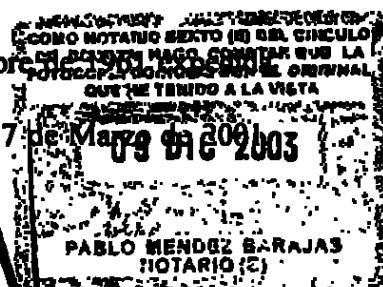
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

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

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2003 firmado por Heidi Fischer.



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

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor
Resol. No. 0177 del 91 Ministerio

Los abajo firmados,

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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

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

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czepak
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration



The undersigned,-

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

of 4070 Basle, Switzerland

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

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

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

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

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

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

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

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
Ciudad Basilea (ss)
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron

~~Dr. H. F. Czekay y Dr. W. Spoden~~, a quien conozco y
verifico en el anterior documento,
y que me declararon que el anterior documento,
y que me declararon que el anterior documento,

de F. Hoffmann-La Roche AG

la compañía nombrada en

el documento que precede, una sociedad

debidamente organizada y existente conforme a las

leyes de Suiza

donde reside, domiciliada en la ciudad de

Basilea, Condado de

Basilea, Suiza, Estados Unidos de

América y legalmente constituida para un período de

duración que aún no ha terminado; que el declarante

está autorizado por dicha Compañía para conferir

este poder, en nombre y en representación de la

expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que

el objeto para el cual se confiere este instrumento

está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de

incorporación firmados en Suiza, Ciudad de

~~Estados Unidos de América~~ Basilea, fecha Jun. 15/89

y certifica que de conformidad con la legislación de

dicho Estado la anterior declaración juramentada es

prueba suficiente de que el declarante sobre que ella

versa son ciertos y veraces.



Not. Pub. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ Switzerland
State of Basle- (ss)
County of

On this 2nd day of March, 2001,

personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden
came

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

the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland
County of

Switzerland, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

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

H. F. Czekay



7

APÖSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. in
B. Biegner

3. in seiner Eigenschaft als CH 120

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stampel des (des) Basel-Stadt

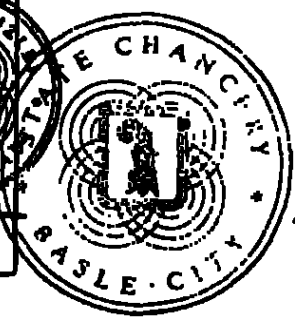
Res.Nr. -7. März 2007

5. in Basel (Bâle) A. in

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

8. unter Nr. 272513

9. Siegel/Stampel: 10. Unterschrift: Lisch
Heidi Fiercher





F R M A T DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Ingeniería y Tecnología en el siglo XXI

Expediente No		04051615	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sin contenido

4 Junio 10 4
folios 8, 9 y 10
Extracto y folios archiva

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 02/13221**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

A pesar que las reivindicaciones 20 y 21 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición/compuesto.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 23

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION CONTINUADA DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 23

El alcance de la reivindicación 23 es tan confuso (Artículo 6 del PCT) que una búsqueda internacional significativa es imposible con respecto a esta reivindicación.

La atención del solicitante es dirigida al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, se relacionan con invenciones con respecto de las cuales no ha sido establecido reporte de búsqueda internacional, no necesita ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). El solicitante es avisado que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si o no fueron modificadas las reivindicaciones siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 02/13221

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D209/42 C07D209/08 C07D215/40 C07D215/48 C07D215/54
C07D215/60 C07D277/62 C07D213/81 C07D241/44 C07D217/02
C07D231/38 C07D231/56 C07D409/12 C07D401/12 C07D405/12

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D A61K A61P

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

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

Dato WPI, EPO-Interno, Dato Beilstein, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 01 96285 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 de diciembre de 2001 (2001-12-20) documento completo	1-22
A	WO 01 47886 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 de julio de 2001 (2001-07-05) documento completo	1,19

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de marzo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11/04/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Allard, M

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/13221

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D471/04 C07D513/04 A61K31/404 A61K31/33 A61P19/00

/(C07D471/04, 221:00,209:00), (C07D513/04,277:00,235:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de marzo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

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

Funcionario autorizado

Allard, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/13221**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0196285 A	20-12-2001	AU 6605601 A	24-12-2001
		WO 0196285 A1	20-12-2001
		EP 1294679 A1	26-03-2003
		NO 20025823 A	04-12-2002
		US 2002016361 A1	07-02-2002
WO 0147886 A	05-07-2001	AU 3010601 A	09-07-2001
		BR 0016699 A	05-11-2002
		WO 0147886 A1	05-07-2001
		EP 1244621 A1	02-10-2002
		US 2001008901 A1	19-07-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13221

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20 and 21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 23
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 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/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 23

The scope of claim 23 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful international search is impossible with regard to this claim.

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

H

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13221

CLASS. 210.11

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D209/42	C07D209/08	C07D215/40	C07D215/48	C07D215/54
	C07D215/60	C07D277/62	C07D213/81	C07D241/44	C07D217/02
	C07D231/38	C07D231/56	C07D409/12	C07D401/12	C07D405/12
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 C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
P, X	WO 01 96285 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 December 2001 (2001-12-20) the whole document				1-22
A	WO 01 47886 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 July 2001 (2001-07-05) the whole document				1, 19
☐ 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			"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		
"E" earlier document but published on or after the international filing date			"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		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"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.		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"Z" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
31 March 2003			11/04/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 apo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Allard, M		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13221

13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/404 A61K31/33 A61P19/00
/(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D513/04,277:00,235:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

31 March 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Aillard, M

2

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13221

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196285	A	20-12-2001	AU 6605601 A	24-12-2001
			WO 0196285 A1	20-12-2001
			EP 1294679 A1	26-03-2003
			NO 20025823 A	04-12-2002
			US 2002016361 A1	07-02-2002
WO 0147886	A	05-07-2001	AU 3010601 A	09-07-2001
			BR 0016699 A	05-11-2002
			WO 0147886 A1	05-07-2001
			EP 1244621 A1	02-10-2002
			US 2001008901 A1	19-07-2001

3
2

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de junio de 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/048123 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/42, 209/08, 215/40, 215/48, 215/54, 215/60, 277/62, 213/81, 241/44, 217/02, 231/38, 231/56, 409/12, 401/12, 405/12, 471/04, 513/04, A61K 31/404, 31/33, A61P 19/00// (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 513/04, 277:00, 235:00)

(74) Agentes: WITTE, Hubert et al.; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/13221

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

(22) Fecha de Registro Internacional: 25 de noviembre de 2002 (25.11.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

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

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 60/336,750 04 de diciembre de 2001 (04.12.2001) US

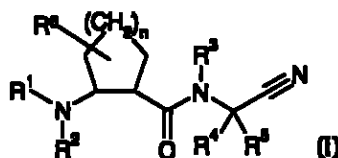
(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA-ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH). Publicado:

(72) Inventores: GABRIEL, Thomas; 700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117 (US). KRAUSS, Nancy, Ellimbeth; 1054 Paintbrush Drive, Sunnyvale, CA 94086 (US). MIRZADEGAN, Taraneh; 989 Terrace Drive, Los Altos, CA 94024 (US). PALMER, Wylie, Solang; 280 Bary Street#102, Mountain View, CA 94043 (US). SMITH, David, Bernard; 218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403 (US).

— con reporte de Búsqueda Internacional
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: 2-AMINO-CICLOALCANOCARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE CISTEIN PROTEASAS



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son como se ha definido en la descripción y las reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con cistein proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, esteroidesclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataques al corazón, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad arterial oclusiva periférica, resistencia tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurisma aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, distrofia tisular del fundus ocular y enfermedad respiratoria.

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

(19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau



(43) International Publication Date
 12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
 WO 03/048123 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/42, 209/08, 215/40, 215/48, 215/54, 215/60, 277/62, 213/81, 241/44, 217/02, 231/38, 231/56, 409/12, 401/12, 405/12, 471/04, 513/04, A61K 31/404, 31/33, A61P 19/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00) (C07D 513/04, 277:00, 235:00)

(74) Agents: WITTE, Hubert et al.; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/13221

(22) International Filing Date:
 25 November 2002 (25.11.2002).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
 60/336,750 4 December 2001 (04.12.2001) US

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

(72) Inventors: GABRIEL, Thomas; 700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117 (US). KRAUSS, Nancy, Elisabeth; 1054 Paintbrush Drive, Sunnyvale, CA 94086 (US). MIRZADEGAN, Thaneeb; 989 Terrace Drive, Los Altos, CA 94024 (US). PALMER, Wylie; Solang; 280 Easy Street #102, Mountain View, CA 94043 (US). SMITH, David, Bernard; 218 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403 (US).

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

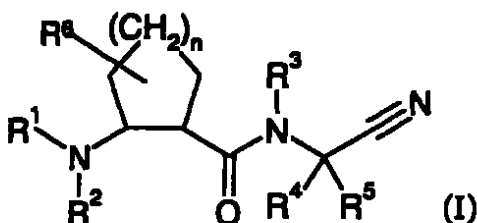
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,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

Published:

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

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

(54) Title: SUBSTITUTED 2-AMINO-CYCLOALKANECARBOXAMIDES AND THEIR USE AS CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and n are as defined in the description and claims and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases which are associated with cysteine proteases such as osteoporosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tumor metastasis, glomerulonephritis, atherosclerosis, myocardial infarction, angina pectoris, instable angina pectoris, stroke, plaque rupture, transient ischemic attacks, amaurosis fugax, peripheral arterial occlusive disease, restenosis after angioplasty and stent

placement, abdominal aortic aneurysm formation, inflammation, autoimmune disease, malaria, ocular fundus tissue cytopathy and respiratory disease.

WO 03/048123 A1

21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes Caso 21091	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/13221	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.11.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.12.2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D209/42																										
Solicitante F.HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 06.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 21.10.2003																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office P.B5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. No. +31 70 340-2040 Tx:31 651 epo nl Fax No. +31 70340-3016		Funcionario autorizado Allard, M Teléfono No. +31 70 340-2002																								

I. Bases del Reporte

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

Descripción, Páginas:

1-72 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-23 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

23

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

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

- ☐
toda la solicitud internacional.
- ☒
las reivindicaciones Nos. 20,21,23

Porque:

- ☒
dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos 20,21. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
ver hoja separada
- ☐
la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒
no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 23

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

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

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

1. Afirmación

Novedad (N)	St:	Reivindicaciones 1-22
	No:	Reivindicaciones -
Nivel inventivo (IS)	St:	Reivindicaciones 1-22
	No:	Reivindicaciones -
Aplicabilidad industrial (IA)	St:	Reivindicaciones 1-19,22
	No:	Reivindicaciones -

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01 47886 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 de julio de 2001 (2001-07-05)

Re Item III

No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 20 y 21 se refieren a materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por lo previsto en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I)TCP).

La reivindicación 23 no ha sido el objeto de la búsqueda internacional

Re Item V

Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración.

N VEDAD (Artículo 33(2) TCP)

El arte anterior disponible no revela N-(β-amino-acil cíclico)-α-amino-nitrilos de acuerdo con la fórmula I de la presente solicitud: la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 es por lo tanto novedosa.

NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) TCP)

D1, que se considera representar el arte anterior más cercano, describe derivados de N-prolil-α-amino-nitrilo que tiene actividad de la catepsina K.

Este documento no sugiere como compuesto adicionales que inhiben la catepsina K los N-(β-amino-acil cíclico)-α-amino-nitrilos de la presente solicitud: la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 involucra por lo tanto un nivel inventivo.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4) TCP)

Los compuestos y procesos de las reivindicaciones 1-19 y 22 pueden ser usados en la industria farmacéutica.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21091	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/EP02/13221	International filing date (day/month/year) 25.11.2002	Priority date (day/month/year) 04.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D209A2		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

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

Date of submission of the demand 06.06.2003	Date of completion of this report 21.10.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/13221**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-72 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

28

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/13221**

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 20, 21, 23

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 20, 21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 23

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

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19, 22
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

30

Reference is made to the following document:

D1: WO 01 47886 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 July 2001 (2001-07-05)

Re Item III

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

Claims 20 and 21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Claim 23 has not been subject of the international search.

Re Item V

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

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does not disclose N-(cyclic β -amino-acyl)- α -amino-nitriles according to formula I of the present application: the subject-matter of claims 1-22 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes N-prolyl- α -amino-nitrile derivatives having cathepsin K inhibiting activity.

This document does not suggest as further cathepsin K inhibiting compounds the N-(cyclic β -amino-acyl)- α -amino-nitriles of the present application: the subject-matter of claims 1-22 involves therefore an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13221

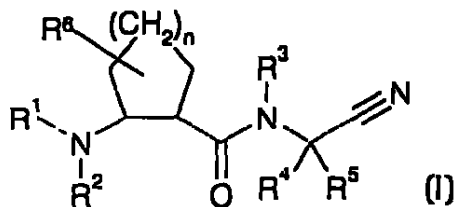
Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds and processes of claims 1-19 and 22 can be used in the pharmaceutical industry.

**2-AMINO-CICLOALCANOCARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE CISTEIN PROTEASAS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

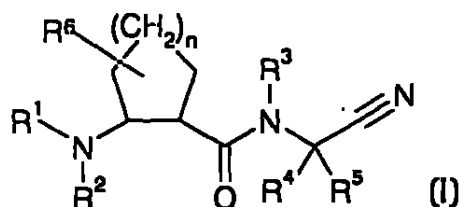
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se ha definido en la descripción y las reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con cistein proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis tumoral, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataques al corazón, rotura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad arterial oclusiva periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurisma aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía tiliar del fundus ocular y enfermedad respiratoria.

2-AMINO-CICLOALCANOCARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE CISTEIN PROTEASAS

La presente invención se refiere a nuevos derivados de heteroaril nitrilos, su elaboración y uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos nitrilos de fórmula general (I)



5 en donde

R¹ es heteroarilo, -(R'R'')_mCO-Rⁿ o S(O)_p-Rⁿ en donde

R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o uno;

10 p es uno o dos;

Rⁿ es heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, o heteroaril-alcoxilo inferior en donde el heteroarilo en cada uno de los precedentes se selecciona del grupo consistente en indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, nafthiridinilo, pirazolilo, indazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, benzotiazolilo, azaindolilo, imidazo[2,1-b]benzotiazolilo e indolizínilo cada uno
25 opcionalmente sustituido;

- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
R³ es hidrógeno o alquilo inferior;
R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;
R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, heteroalquilo, cicloal-
5 quilo, cicloalquil-alquilo inferior, alcoxilo infe-
rior-carbonil-alquilo inferior, arilo, aralquilo,
heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior;
R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior;
n es un número entero de uno a tres;
10 y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos.

Las cisteín proteasas se ha visto que son mediadores
lisosomales de la degradación de proteínas terminal. Varios
miembros de esta clase de enzimas recientemente descubier-
15 tos, no obstante, son proteasas reguladoras con expresión
limitada en los tejidos, lo que la implica en papeles espe-
cíficos en la fisiología celular y así permitiría una diana
específica de estas actividades sin interferir con la de-
gradación de proteínas lisosomal general. El desarrollo de
20 inhibidores de las cisteín proteasas específicas promete
proporcionar nuevos fármacos para modificar la inmunidad,
osteoporosis, neurodegeneración, inflamación crónica, cán-
cer y malaria (Brömme, *Drug News Perspect* 1999, 12(2), 73-
82; Chapman et al., *Annu. Rev. Phys.* 1997, 59, 63-88).

25 Las cisteín proteasas se pueden agrupar en dos super-
familias: la familia de los enzimas relacionados con la en-
zima conversora de interleuquina 1 β (ICE), y la superfami-
lia papaína de cisteín proteasas. Actualmente existen al

menos 12 proteasas humanas de la familia papaína cuyas secuencias se han obtenido (catepsina B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) y bleomicin hidrolasa). La catepsina K se descubrió primero como un cDNA destacado en los osteoclastos de conejos y se refieren como OC-2 (Tezuka et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 1106-1109). Las observaciones recientes indican que la catepsina K es la elastasa más potente en mamíferos hasta ahora descrita. La catepsina K, así como la catepsina S y L, son también potentes colagenasas y gelatinasas. Los macrófagos parecen ser capaces de movilizar las proteasas activas en los compartimientos endosomales y/o lisosomales en la superficie celular bajo circunstancias especiales. En este caso, la interficie superficie celular/sustrato se convierte en un compartimiento del cual se excluyen estos inhibidores endógenos y se pueden observar como una extensión fisiológica del lisosoma. Este tipo de fisiología es una característica innata de los osteoclastos, un macrófago óseo, y también puede sacar provecho de otros macrófagos o células en el contexto de la inflamación. La abundancia de catepsina K en los osteoclastos nos lleva al sugerimiento que la catepsina K desarrolla un papel importante en la resorción ósea. Los estudios revelaron que la catepsina K es la cisteín proteasa dominante en los osteoclastos y se expresa específicamente en los osteoclastos humanos. Se ha descubierto una correlación entre la inhibición de la actividad de la cisteín proteasa y la resorción ósea (Lerner et al., *J. Bone Min. Res.* 1992, 7, 433; Everts et al., *J. Cell. Physiol.* 1992, 150, 221). La

catepsina K se ha detectado en fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide, así como en los condrocitos hipertróficos de ratón (Hummel et al., *J. Rheumatol.* 1998, 25(10), 1887-1894.). Ambos resultados indican un papel directo de la catepsina K en la erosión del cartílago. P. Libby (Libby et al., *J. Clin. Invest.* 1998, 102 (3), 576-583) reveló que las arterias normales contenían menos o no contenían catepsina K ó S mientras que los macrófagos en el ateroma contenían abundantes catepsinas K y S inmunoreactivas. La mayoría de la actividad elastolítica de los extractos tisulares asociados con el ateroma humano comparándolo con las arterias no ateroescleróticas se podría inhibir con E64, un inhibidor de cisteín proteasas no selectivo.

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

Las diferentes clases de compuestos, tales como aldehídos, compuestos α -cetocarbonílicos, halometil cetonas, diazometil cetonas, (aciloxi)metil cetonas, sales de cetometilsulfonio, compuestos epoxi succinílicos, vinil sulfo-

nas, aminocetonas, e hidrazidas se han identificado como inhibidores de la cisteín proteasas (Schirmeister et al., *Chem. Rev.* 1997, 97, 133-171; Veber et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 14249-14254). La deficiencia de
5 estos compuestos es que carecen de selectividad, pobre solubilidad, aclaración plasmático rápido y citotoxicidad. Existe por lo tanto una necesidad de nuevos inhibidores útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por niveles patológicos de proteasas, especialmente cisteín pro-
10 teasas, incluyendo catepsinas, especialmente catepsina K.

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria en las cisteín proteasas, más particularmente en las cisteín proteasas de la superfamilia papaína, aún más preferiblemente de las cisteín proteasas de la
15 familia catepsina, más particularmente de la catepsina K. Se descubrió sorprendentemente, que este efecto inhibitorio en la catepsina K es selectivo respecto las otras catepsinas. Mientras que los compuestos de fórmula general (I) inhiben muy eficientemente la catepsina K, la inhibición de
20 los otros inhibidores de proteasas tales como la catepsina S, catepsina L y catepsina B es mucho más débil. Por lo tanto los nuevos compuestos de fórmula general (I) son útiles para la inhibición específica de la catepsina K. De acuerdo con este hecho se pueden usar para el tratamiento
25 de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como la osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pe-

cho inestable, ataque de corazón, ruptura de la placa, ataque isquémico transitorio, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía de tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas tales como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de la placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias, cuyo método comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o un animal. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos que están asociados con cisteín proteasas. La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario las siguientes definiciones se listan para ilustrar y definir el significado y el alcance de varios términos usados para describir la invención aquí presente.

- 5 En esta especificación el término "inferior" se usa para indicar un grupo consistente de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos(s) de carbono.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono.

15 El término "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Éste término además se ejemplifica con radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior son los grupos alquilo preferidos.

20 "Alquilenos" indica un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono.

 "Alquilamino" o "monoalquilamino" indica un radical -NHR donde R representa un grupo alquilo, cicloalquilo o ci-

cicloalquil-alquilo tal como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, isopropilamino, ciclohexilamino, y similares.

"Dialquilamino" indica un radical $-NRR'$ donde R y R' independientemente representan un grupo alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo tal como se definen aquí. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a dimetilamino, metiletilamino, di(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, (ciclohexilmetil)(metil)amino, (ciclohexilmetil)(etil)amino, y similares.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo, con flúor, cloro y bromo siendo los preferidos y cloro y bromo siendo más preferidos.

"Haloalquilo" indica alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, y similares.

"Heteroalquilo" indica un radical alquilo tal como se define aquí en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo consistente en $-ORa$, $-NRbRc$, y $-S(O)_nRd$ (donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en donde Ra es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; Rb y Rc son independientemente uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; cuando n es 0, Rd es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, y

cuando n es 1 ó 2, Rd es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroximetiletilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, 3-aminopropilo, 3-amino-2-metil-propilo, 3-dimetilamino-2-metil-propilo, 2-metilsulfonietilo, amino-sulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo, y similares.

"Heteroarilo" indica un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo con al menos un anillo aromático conteniendo uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O, ó S, y los átomos del anillo que restan siendo C, entendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo estará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, alquilen-C(O)-XR (donde X es un enlace, O o NR' (donde R' es hidrógeno o alquilo inferior) y R es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino) acilamino, amino, monoalquilamino, dialquilamino, NR'C(O)OR" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo o alqueno), tioalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

arilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfinilalquilo, $-SO_2NR'R''$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo), $NRSO_2R'$ (donde R es hidrógeno o alquilo inferior, y R' es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano, cianoalquilo, mercapto, metilenodioxilo, etilenodioxilo, benciloxilo, piridilalquilo, piridilalcoxilo, heterocicliclilalquilo, heterocicliclil-alcoxilo, heterociclicliloxilo o fenilo opcionalmente sustituido. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, naptiridinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo y derivados del mismo.

20 "Heteroaril-alcoxilo" indica un grupo $-O$ -alquilo inferior-heteroarilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a (piridin-2-il)-metoxilo y 2-(piridin-2-il)-etoxilo.

25 "Heterocicliclilo" indica un radical cíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en que uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N , $N(O)$, O , ó $S(O)_n$ (donde n es un número entero de 0 a 2), siendo los átomos restantes del anillo C . El anillo

42

heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, nitro, cianoalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino. Más específicamente el término heterocicclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropirani-
 5 lo, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, 4-metil-piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, pi-
 10 rrolinilo, imidazolinilo, y los derivados de los mismos.

"Heterocicclilalquilo" indica un grupo $-R^x-R^i$ donde R^x es un grupo alquileno y R^i es un grupo heterocicclilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)etilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-
 15 propilo, 3-(piperidin-1-il)propilo y similares.

"Heterocicclil-alcoxilo" indica un grupo $-OR^x-R^i$ donde R^x es un grupo alquileno y R^i es un grupo heterocicclilo. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a 2-(morfolin-4-il)etoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxilo y
 20 similares.

"Heterociccliloxilo" indica un grupo $O-R^i$ donde R^i es un grupo heterocicclilo. Ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a tetrahidropirani-
 25 loxilo y similares.

"Hidroxialquilo" indica un radical alquilo tal como se define aquí, sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, proporcionando que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Ejem-

24

plos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo. Por lo tanto, tal como se usa aquí, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subgrupo de grupos heteroalquilo.

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

El término "alquenilo" indica tanto sólo o en combinación con otros grupos, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferiblemente hasta 16 átomos de C. El término "alquenilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de C.

"Arilo" indica un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno, dos o tres, sustituyentes preferiblemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heteroalquilo, acilo, acilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, tioalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-SO_2NR'R''$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo),

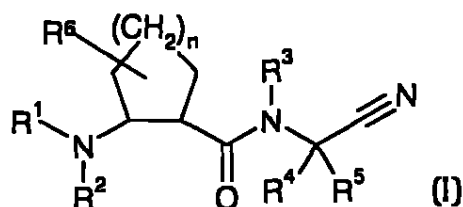
alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano, mercapto, metilenodioxilo o etilenodioxilo. Más específicamente el término arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, 5 metoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y los derivados de los mismos. Los grupos arilo preferidos son fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, NO₂, CN, o CF₃.

10 "Aralquilo" indica un grupo aril-alquilo inferior, en donde arilo y alquilo inferior son tal como se han definido anteriormente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos o orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, 15 ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

20 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca ésteres de los compuestos de fórmula (1), en donde los grupos hidroxilo se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, 25 ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

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



en donde

R¹ es heteroarilo, (CR'R'')_m-CO-R^a o -S(O)_p-R^a; en donde:

5 R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o uno;

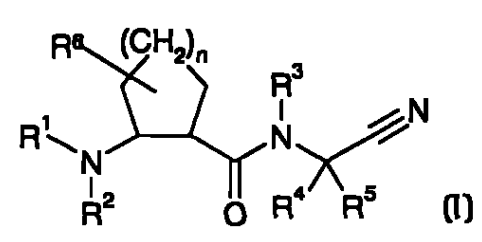
p es uno o dos;

10 R^a es heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, o heteroaril-alcoxilo inferior en donde el heteroarilo en el caso precedente se selecciona del grupo consistente en indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, indazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinil, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, benzotiazolilo, azaindolilo, imidazo[2,1-b]benzotiazolilo e indolizinilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo inferior

25 R³ es hidrógeno o alquilo inferior

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior.
 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, arilo, aralquilo,
 5 heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior;
 R^6 es hidrógeno o alquilo; y
 n es un número entero de uno a tres;
 y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde
 R^1 es heteroarilo, $(CR'R'')_m-CO-R^a$ o $-S(O)_p-R^a$; en donde:
 R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;
 15 m es cero o uno;
 p es uno o dos;
 R^a es heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, o heteroaril-alcoxilo inferior en donde el heteroarilo en cada caso precedente se selecciona del grupo consistente en indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, naptiridinilo, pirazolilo, indazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrólo[3,2-
 20
 25

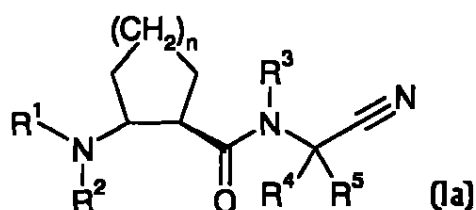
- b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina y 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, cada uno opcionalmente sustituido;
- 5 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior
 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior
 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior.
- 10 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, aril aralquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior;
- R^6 es hidrógeno o alquilo; y
n es un número entero de uno a tres;
- 15 y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal como se define anteriormente, los grupos heteroarilo de R^A pueden estar opcionalmente sustituidos. Entran en consideración de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del

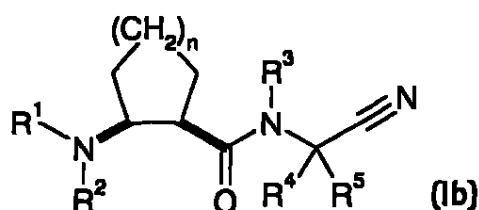
20 grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, NH_2 , $NH-COO$ -alquilo inferior, $NH-COO$ -alquenilo inferior, $NH-SO_2$ -alquilo inferior, SO_2NH_2 , arilo, heterocicliloxilo, heterociclil-alcoxilo, y heteroaril-alcoxilo.

25 Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos 2 átomos de carbono asimétricos y pueden estar en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racémicos. La invención abarca todas estas formas. Los compuestos preferidos de

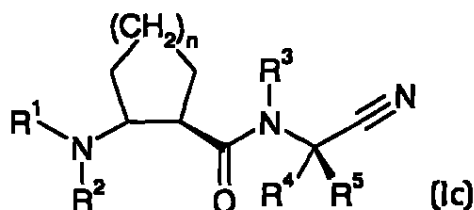
fórmula (I) son compuestos de fórmula (Ia)



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



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen el significado
 dado anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables
 10 y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son los compues-
 tos de fórmula (Ic)



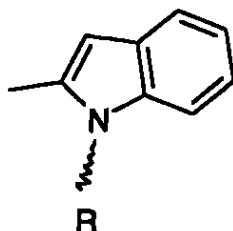
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n tienen el significado
 dado anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables y/o
 15 ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los
 compuestos de fórmula (Ic) comprende tanto los compuestos
 cis como los trans.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en que n es 2.

Los compuestos de fórmula (I) en que R², R³, y/o R⁴ son hidrógeno también se prefieren.

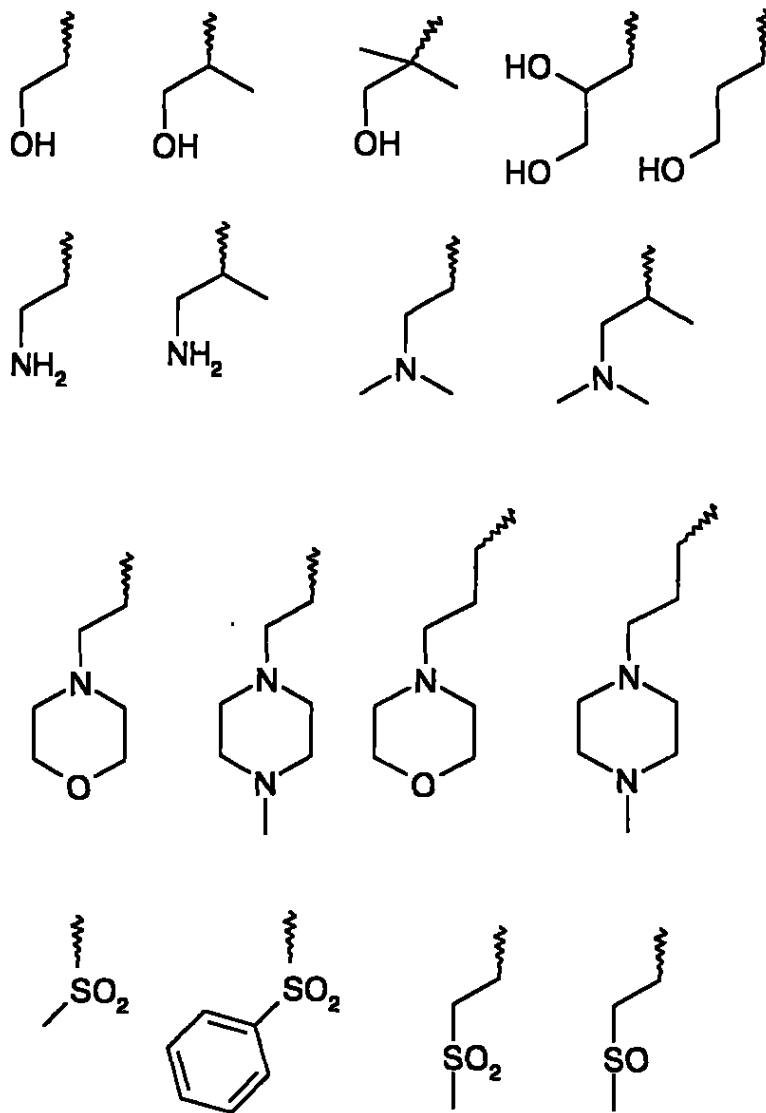
5 También se prefieren los compuestos donde R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno así como los compuestos en donde R⁴ es hidrógeno y R⁵ es cicloalquilo o alquilo, particularmente ciclopropilo o isobutilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es
10 $-(CH_2)_mCO-R^a$, particularmente aquellos en donde m es cero y R^a es indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, pirazolilo o indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido; de forma más particular indolilo opcionalmente sustituido (particularmente
15 2-indolilo y 5-indolilo opcionalmente sustituido) e indazolilo. Otros compuestos 2-indolilo opcionalmente contemplados son aquellos donde R^a es de la fórmula mostrada a continuación.



en donde R se selecciona de los sustituyentes mostrados a continuación.
20

- 20 -



También se prefieren los compuestos de fórmula (I) donde R^1 es heteroarilo, particularmente indolilo o indazolilo opcionalmente sustituido.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente, en donde R^1 es $(CR'R'')_m-CO-R^a$, m es cero y R^a es tal como se define anteriormente, particularmente en donde R^a es indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, pirazolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, benzoimidazotiazolilo, o

10

2

indolizínico, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, tioalquilo, 5 NH_2 , NH-COO -alquilo inferior, NH-COO -alquénico inferior, NH-SO_2 -alquilo inferior, SO_2NH_2 , arilo, heterocicliloxilo, heterociclilalcoxilo, y heteroarilalcoxilo. Se prefieren particularmente los compuestos en donde R^a es 1H-indol-2-ilo, 1-metil-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, quinolina-2-10 ilo, 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-ilo, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-ilo, o 1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-ilo. También se prefieren los compuestos en donde R^1 es quinolin-8-ilo.

Además, los compuestos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente, en donde R^2 es hidrógeno se prefieren. Los compuestos en donde R^3 es hidrógeno también se prefieren. Además, se prefieren los compuestos en donde R^4 es hidrógeno.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente, en donde R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilalquilo inferior, alquilo inferior-tioalquilo inferior, cicloalquilo, heteroarilalquilo inferior, o arilalquilo inferior, preferible-20 mente hidrógeno, alquilo inferior, o cicloalquilo, más preferiblemente hidrógeno, iso-butilo, o ciclopropilo.

Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R^6 es hidrógeno. En una realización preferida, n es dos.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo consistente en

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,

5 N-((1S,2R)-2-{[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-
1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,

10 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

5-cloro-N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]-
amino}carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,

15 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,

6-(benciloxi)-N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)-
metil]-amino}carbonil)ciclohexil]-5-metoxi-1H-indol-2-
carboxamida,

20 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]-
amino}carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-5-etil-1H-indol-2-carboxamida,

5-bromo-N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]-
25 amino}-carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
carbonil)-ciclohexil]-4-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,

N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-

- carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-
carbonil)-ciclohexil]-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-
5 carbonil)-ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil]-
1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil]-
6-(metiltio)-1H-indol-2-carboxamida,
10 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-
carbonil)-ciclohexil]-6-(metiltio)-1H-indol-2-carboxamida,
2-butil-N-[(1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)-
ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
2-butil-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-
15 amino]carbonil)ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-
carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-6-carboxamida,
6-cloro-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]-
amino)-carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
20 N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-
carbonil)-ciclohexil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil]-
6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-([(cianometil)amino]-
25 carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)-
metil]-amino]carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)metil]amino)-

- carbonil)-ciclohexil]-1-etil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-((1S,2R)-2-({(cianometil)amino}carbonil)ciclohexil)-
 1-etil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({(S)-ciano(ciclopropil)metil}amino)-
 5 carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({(R)-ciano(ciclopropil)metil}amino)-
 carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({(1S)-1-ciano-2-tien-3-iletetil}amino)-
 carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
 10 N-[(1S,2R)-2-({(1S)-1-ciano-2-tien-3-iletetil}-
 amino}carbonil)ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({(S)-ciano(ciclopropil)metil}amino)-
 carbonil)ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-
 carboxamida,
 15 N-[(1S,2R)-2-({(1S)-1-ciano-2-feniletetil}amino)--
 carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-
 carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil}amino]-
 carbonil)-ciclohexil]isonicotinamida,
 20 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil}amino]-
 carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil}amino]-
 carbonil)-ciclohexil]quinolina-3-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil}amino]-
 25 carbonil)-ciclohexil]quinoxalina-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil}amino]-
 carbonil)-ciclohexil]isoquinolina-7-carboxamida,
 5-amino-N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]-

- amino}-carbonil)ciclohexil]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-6-carboxamida,
- 5 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida 1-óxido,
- N-[(1S,2R)-2-({[cianometil]amino}carbonil)ciclohexil]-quinolina-2-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-
- 10 amino}carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]-amino}carbonil)-ciclohexil]quinoxalina-2-carboxamida,
- N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)etil]amino}-carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida trifluoroace-
- 15 tato,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metilpropil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- Terc-butil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]-amino}carbonil)-ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-
- 20 5-ilcarbamato,
- N-[(1S,2R)-2-({[cianometil]amino}carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
- 25 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-

- carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-cianoetil]amino}carbonil)-
 ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-
 5 carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-4-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-
 5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-hidroxietil]-
 amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 10 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-
 carbonil)ciclohexil]-5-fluoro-1-metil-1H-indol-2-
 carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1-ciano-2-feniletil)amino]carbonil}-
 ciclohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida,
 15 N-[(1S,2R)-2-({[(1-ciano-2-feniletil)amino]carbonil)-
 ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-
 carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-
 carboxamida,
 20 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletil]amino}-
 carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-
 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-
 25 1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil}ciclohexil)-
 6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida,
 alil 2-({[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-

- carbonil)ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato,
 alil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]-
 amino}-carbonil)ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-6-
 ilcarbamato,
- 5 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-
 carbonil)ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida,
 (1R,2S)-N-[ciano(ciclopropil)metil]-2-[(1H-indol-1-
 ilacetil)amino]ciclohexanocarboxamida,
- 10 N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-
 carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil)-
 1H-indazol-5-carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-
 carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-
 15 carboxamida,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]-
 amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-
 carbonil)-ciclohexil]-1H-indazol-5-carboxamida,
- 20 N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-ciano-2-(4-hidroxifenil)etil]-
 amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-ciano-2-hidroxiopropil]-
 amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 terc-butil (3S)-3-ciano-3-{{{(1R,2S)-2-[(1-metil-1H-
 25 indol-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)carbonil]amino}-
 propanoato,
- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-cianobutil]amino}carbonil)-
 ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,

terc-butil (4S)-4-ciano-4-{{{(1R,2S)-2-{{(1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)carbonil]amino}-butanoato,

5 N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-6-fluoro-1H-indol-2-carboxamida,

N-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclohexano-carboxamida,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico,

10 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico,

15 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida
20 del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico,

25 [(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido indolizina-2-carboxílico,

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-metil-indolizina-2-carboxílico, y

[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son aquellos seleccionados del grupo consistente en

- N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[cianometil]amino}carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
N-[(1S,2R)-2-({[cianometil]amino}carbonil)ciclohexil]-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,
[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico, y
[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

La invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (I) tal como se define anteriormente para el

tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente catepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataque isquémico transitorio, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aortico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedad respiratoria. En una realización preferida, la invención se refiere al uso de compuestos definidos anteriormente para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis del tumor, angina de pecho inestable o ruptura de la placa.

Además, la invención se refiere a compuestos tal como se han definido anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente catepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis del tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus

ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos tal como se definen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular para el tratamiento y/o
5 prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de placa.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se define anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente
10 aceptable, en particular para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con las cisteín proteasas, particularmente catepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio,
15 angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del fondo del tejido del fun-
20 dus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante para el trata-
25 miento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de la placa.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos tal como se define anteriormente para

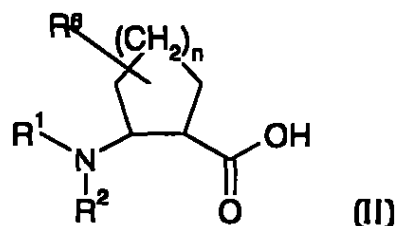
la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente catepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico abdominal, inflamación, enfermedad autoinmune, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias. En una realización preferida, la invención se refiere al uso de compuestos tal como se definen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de placa. Tales medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

Una realización adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, particularmente la catepsina K, tal como osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, metástasis de tumor, glomerulonefritis, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, angina de pecho inestable, ataque de corazón, ruptura de placa, ataques isquémicos transitorios, amaurosis fugax, enfermedad oclusiva arterial periférica, restenosis tras angioplastia y endoprótesis, formación de aneurismo aórtico

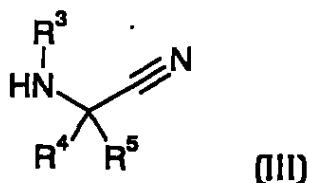
abdominal, inflamación, enfermedades autoinmunes, malaria, citopatía del tejido del fundus ocular y enfermedades respiratorias, cuyo método comprende la administración de un compuesto tal como se define anteriormente a un ser humano o animal. Una realización preferida de la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de osteoporosis, metástasis de tumor, angina de pecho inestable o ruptura de placa, cuyo método comprende la administración de un compuesto tal como se define anteriormente a un ser humano o animal.

La invención además se refiere a un método para la preparación de compuestos de fórmula general (I) que comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula (II)



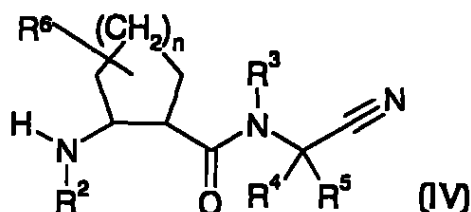
con un compuesto de fórmula (III)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son tal como se definen anteriormente,

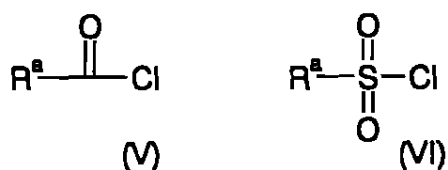
o

b) reacción de un compuesto de fórmula (IV)



f

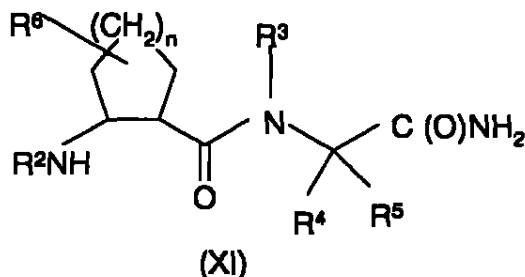
con un compuesto de fórmula (V) ó (VI)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a y n son tal como se han definido anteriormente,

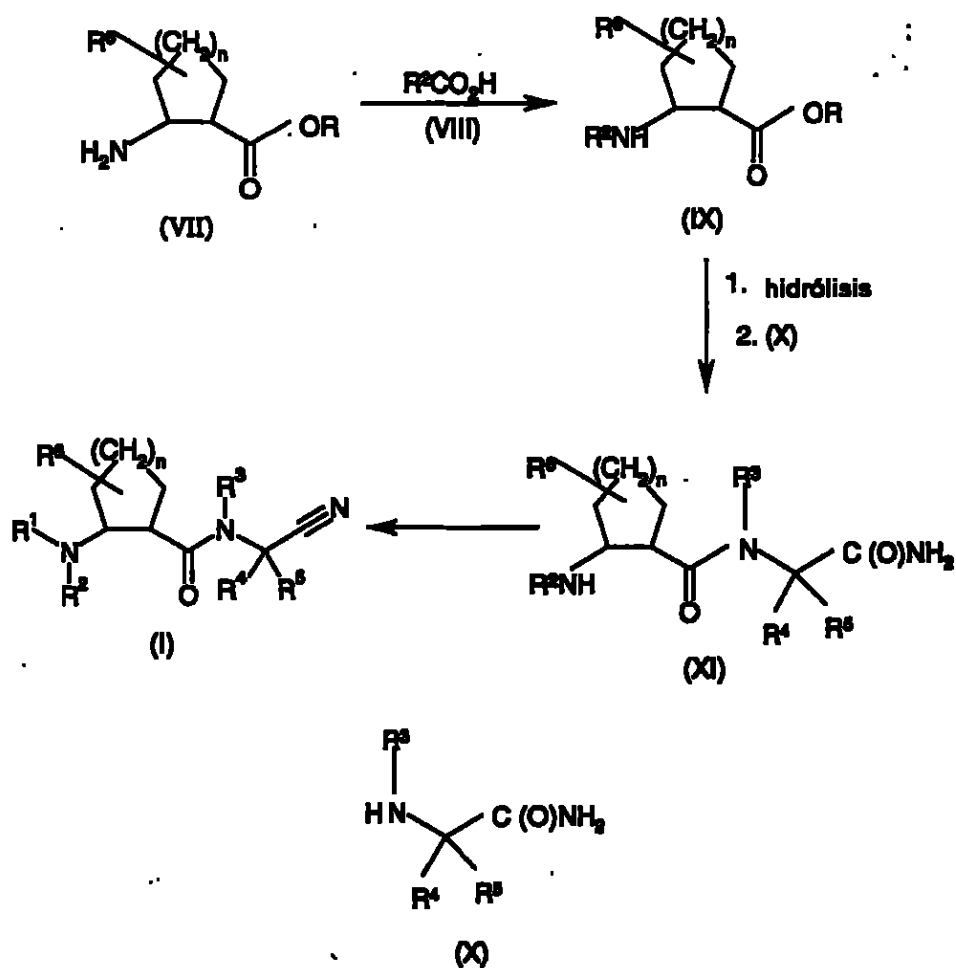
o

- 5 c) tratar un compuesto de fórmula (XI)



con un agente deshidratante, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son tal como se han definido anteriormente.

La invención además se refiere a un método para la preparación de compuestos de fórmula general (I) que comprende: la reacción de un éster de fórmula (VII) (donde R es por ejemplo un grupo alquilo) con un compuesto $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ de fórmula (VIII) para proporcionar un compuesto de fórmula IX que se hidroliza y trata con un compuesto de fórmula (X) para dar la amida de fórmula (XI) que entonces se convierte en un compuesto de fórmula (I) por tratamiento con un agente deshidratante. De una forma representativa, pero no limitando los agentes deshidratantes se incluyen anhídrido trifluoroacético, reactivo de Burgess, TsCl , SOCl_2 , COCl_2 , P_2O_5 y POCl_3 .



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n tienen el significado dado anteriormente.

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

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se pueden llevar a cabo por métodos conocidos por aquellos entendidos en el campo. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente por un compuesto de disolución (ii), compuesto (III), TPTU (0-1, 2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato y una base de Hünigs (N-Etildiisopropilamnia)

en MeCN y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante de 6 a 16 horas. La mezcla de reacción se puede concentrar y el producto se puede obtener por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo, por ejemplo por 5 extracción y cromatografía en columna. De forma alternativa, un compuesto de fórmula (II) se puede disolver en CH_2Cl_2 y reaccionar durante 6 a 16 horas a temperatura ambiente con un compuesto de fórmula (III) en presencia de *N*-metilmorfolina, HOBt y EDCI. El producto se puede aislar 10 por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por extracción y HPLC.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) o (VI) se lleva a cabo convenientemente preparando una solución del compuesto (IV) en CH_2Cl_2 15 y añadiendo una solución del compuesto (V) ó (VI) en CH_2Cl_2 . A esta mezcla, se añade trietilamina y tras agitar durante 6 a 16 horas a temperatura ambiente se añadió ácido fórmico. El producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por evaporación del solvente 20 y HPLC.

Con el fin de preparar sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), es posible preparar los correspondientes ésteres y/o sales partiendo de los compuestos de fórmula 25 (I). También es posible, para formar los ésteres y/o sales en etapas tempranas, por ejemplo para formar las correspondientes sales y/o ésteres de los correspondientes materiales de partida. Los métodos para preparar sales farmacéuti-

camente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables tal como se definen anteriormente se conocen en el campo.

Los compuestos de fórmula (II) se prepararon por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo.

5 Convenientemente, los aminoácidos correspondientes se unen al sustituyente deseado R^1 de forma análoga a los métodos descritos en los ejemplos. El compuesto resultante (II) se aísla por métodos conocidos de por sí, por ejemplo por extracción y evaporación del solvente.

10 Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de una solución al correspondiente aldehído en CH_2Cl_2 a una solución de NH_4Cl y $NaCN$ en H_2O y $MeOH$ a $0^\circ C$. La mezcla se agitó y se dejó atemperar a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución de NH_3 y
15 la finalización de la reacción, el compuesto resultante de fórmula (III) se aisló y purificó por métodos conocidos por aquellas personas entendidas en el campo, por ejemplo por extracción. El hidrocloreuro correspondiente se puede preparar por métodos conocidos de por sí.

20 Los compuestos quirales de fórmula (III) se pueden obtener convenientemente por adición de bicarbonato de amonio a una mezcla de anhídridos (preparada a partir de los aminoácidos t-BOC protegidos apropiados y di-terc-butil dicarbonato) a $15^\circ C$. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1-5 h. Tras finalizar la reacción se
25 aísla la amida del aminoácido protegido en t-BOC y se purifica por métodos conocidos por las personas entendidas en el campo, por ejemplo por extracción. La amida del aminoácido protegido en Boc y trietilamina se disuelven en

cido protegido en Boc y trietilamina se disuelven en THF y anhídrido del ácido trifluoroacético a 0°C. La mezcla se agita durante 2 h a -10°C. Tras el aislamiento y la purificación del producto intermediario resultante, por ejemplo
5 por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se puede escindir con HCl en ácido acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener convenientemente por reacción del correspondiente aminoácido
10 protegido en t-BOC con un compuesto de fórmula (III) de forma análoga al método descrito anteriormente. Tras el aislamiento y la purificación del producto intermediario resultante, por ejemplo por evaporación del solvente y cromatografía flash, el grupo protector t-BOC se escinde con
15 ácido trifluoro-acético para obtener el compuesto deseado de fórmula (IV) con ácido trifluoro-acético.

Los compuestos de fórmula (V) y (VI) están también disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en el campo.

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

La actividad inhibidora de los compuestos frente a la catepsina K, S, L y B se ensayó a temperatura ambiente en
25 placas de poliestireno blanco opacas de 96 pocillos (Costar). La actividad inhibidora de la catepsina K se ensayó tal como sigue:

5 µl de un inhibidor diluido en 5mM de fosfato sódico,

NaCl 15mM pH 7,4 conteniendo 1% DMSO (concentraciones finales: 10-0,0001 μ M) se pre-incubaron durante 10min con 35 μ l de catepsina K recombinante humana (concentración final: 1 nM) diluida en un tampón de ensayo (100 mM acetato sódico pH 5,5 conteniendo 5mM EDTA y 20mM cisteína). Tras la adición de 10 μ l del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA diluido en tampón del ensayo (concentración final: 5 μ M), se midió el aumento de fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) durante 7,5 min cada 45 seg. La velocidad inicial (RFU/min) se derivó del ajuste lineal de 11 puntos de lectura.

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

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

La actividad inhibitoria de la catepsina S se ensayó de forma análoga a la actividad inhibitoria de la catepsina K, excepto que el tampón fue 100 mM fosfato potásico, 5mM EDTA, 5mM DTT (añadido en fresco), 0,01% Triton X-100, pH 6,5 y el sustrato fluorogénico fue Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (concentración final: 20 μ M). Se usó la catepsina S recombinante humana (Wiederanders et al., *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 745-750) a una concentración final de 0,5 nM.

Los datos para la inhibición de Catepsina K para los

compuestos mostrados en los Ejemplos 1, 2, 4 5 y 11 se muestran a continuación. Los resultados se dan en forma de valores IC_{50} que denotan la concentración de inhibidor a la que la actividad enzimática está inhibida en un 50%. Los 5 valores IC_{50} se determinan a partir de una curva de regresión lineal a partir de una gráfica logit-log.

Ejemplo	Catepsina K IC_{50} (μ Mol/l)
1	0,018 μ M
2	0,0454 μ M
4	0,0964 μ M
5	0,0600 μ M
11	0,0030

Los compuestos seleccionados de que son probadamente eficaces en un modelo de resorción ósea en primates no humanos. (G.B. Stroup et al., Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 16, Number 10, 2001 (1739-1746)). El tratamiento de monos Cynomolgus con los compuestos reivindicados resulta en una reducción significativa en los marcadores séricos (NTx y CTx) de la resorción ósea en relación a los controles sin tratar.

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

Tal como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) también son objeto de la presente invención, así como los procesos para la

elaboración de dicho medicamento, cuyo proceso comprende llevar uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también se puede realizar rectalmente, por ejemplo usando
10 supositorios; localmente o de forma percutánea, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo de forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal o transdérmica, usando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración se puede
15 llevar a cabo sublingualmente o en forma de una preparación oftalmológica o como un aerosol, por ejemplo en forma de un espray.

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

Los excipientes apropiados para su uso en cápsulas de gelatina blandas incluyen por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos etc.; de

acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos se podría dar el caso de que al fin no se necesitara excipiente alguno para las cápsulas de gelatinas blandas.

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Tal como se menciona anteriormente, éstos pueden contener
20 otros agentes valiosos.

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

La administración intravenosa, intramuscular u oral es la forma preferida de uso. Las dosis en que se administran
25 los compuestos de fórmula (I) en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requerimientos del paciente y el modo de aplicación. En general, las dosis diarias que entran en

consideración son de alrededor de 1 mg - 1000 mg, preferiblemente 5 mg - 500 mg, por día.

Los siguientes Ejemplos intentan ilustrar realizaciones preferidas de la presente invención pero no intentan
5 poner límite a la invención.

Los correspondientes materiales de partida también están disponibles comercialmente o se pueden obtener por métodos conocidos en el campo (por ejemplo a partir de: DE 26
24 290; WO 98/0354; Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354
10 (1990), Chiral Synthons Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (-)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-
15 carboxylic Acids) o se puede obtener por métodos análogos a los métodos descritos anteriormente.

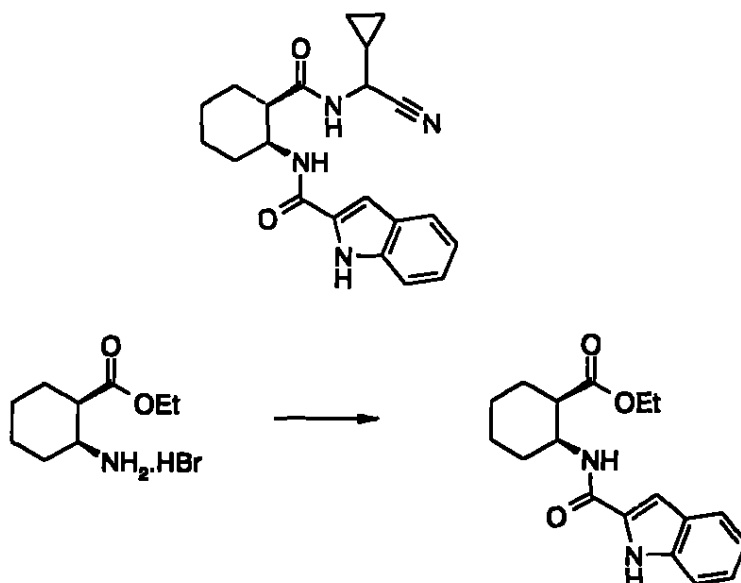
Abreviaciones/ Acrónimos

Reactivo de Hidróxido de	(metoxycarbonilsulfamoyl)-
Burgess	triethylamonio, sal interna
DCM, CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DIC	Cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo hidroclo- ruro
DIPEA	N,N-Diisopropyletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
EDCl	1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidrato

MEOH	Metanol
NMM	N-Metilmorfolina
NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
TBS	Grupo protector terc-Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

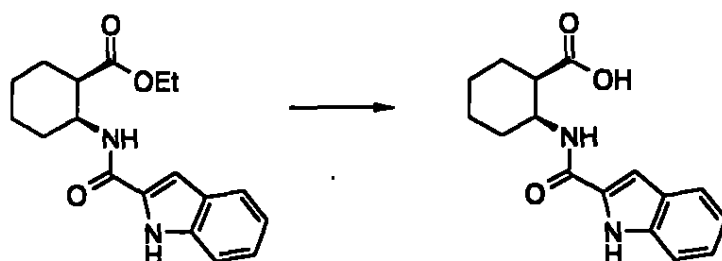
Ejemplo 1 (Método A)

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclopropil)-metil]amino)-carbonil]ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida

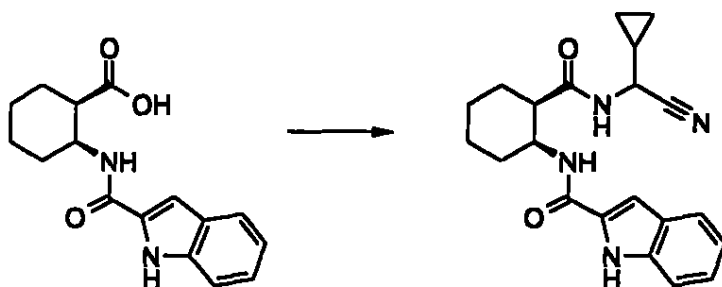


- A 300 mg (1.19 mmol) de la sal (1R,2S)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo HBr (Xu, Daquiang et al., Tetrahedron:Asymmetry (1988), 9(10) 1635) disuelta en 8 mL de DMF se añadieron 192 mg (1,19 mmol) de ácido indol-2-carboxílico, 228 mg (1,19 mmol) de EDCI, 161 mg (1,19 mmol) de HOBT y 0,458 mL (4,16 mmol) de N-metilmorfolina.
- 10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para pro-

porcionar (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-ciclohexano-carboxilato de etilo.



La mezcla de reacción bruta se disolvió en 8 mL de metanol, y se añadieron 110 mg (2,62 mmol) de hidróxido de litio disueltos en 2 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se particionó entre diclorometano y HCl 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 220 mg de ácido (1R,2S)-2-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico [educto 1], pureza por ^1H RMN. (66 % tras dos pasos).

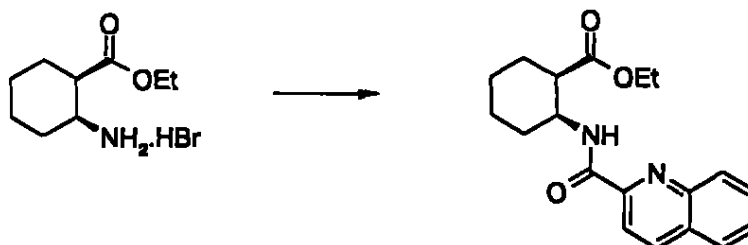
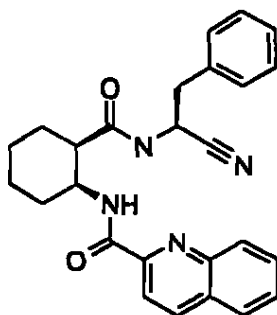


A 110 mg (0,38 mmol) del anterior ácido disueltos en 2 mL de DMF se añadieron 50 mg (0,38 mmol) de R,S-amino(ciclopropil)acetonitrilo [educto 2], 73 mg (0,38 mmol) de EDCI, 51 mg (0,38 mmol) de HOBT y 0,146 mL (1,33 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. La cromatografía en columna, eluyendo con 10% acetona en diclorometano, proporcionó 67 mg del com-

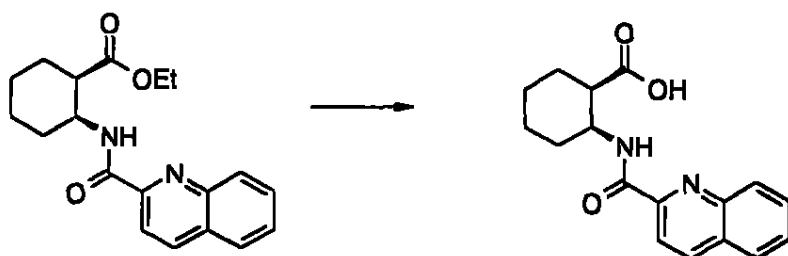
puesto del título *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[ciano(ciclopropil)-metil]amino}carbonil)ciclohexil]-1*H*-indol-2-carboxamida, pureza del 93% por HPLC. (48%)

Ejemplo 2 (Método B-1)

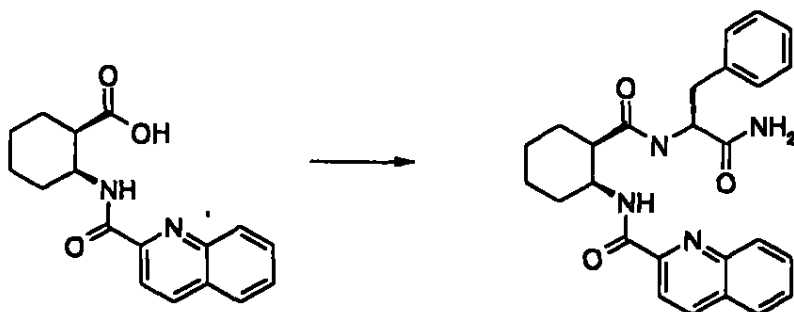
5 Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({[(1*S*)-1-ciano-2-feniletil]-amino}carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida



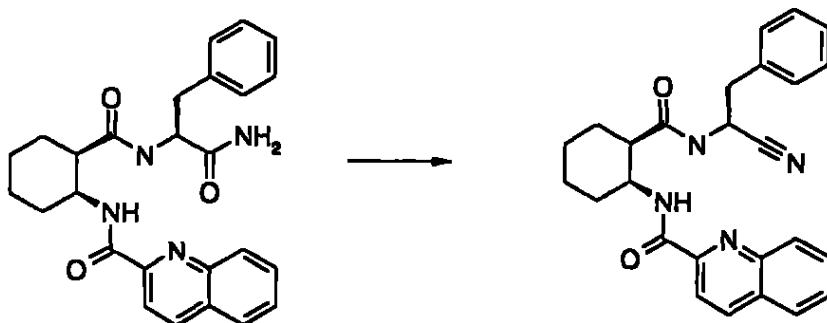
A 190 mg (0,75 mmol) de la sal (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo HBr disuelta en 5ml de
 10 DMF se añadió 140 mg (0,80 mmol) de ácido quinaldico, 152 mg (0,79 mmol) de EDCI, 108 mg (0,80 mmol) de HOBT y 0,26 ml (2,37 mmol) de *N*-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se
 15 particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 290 mg de (1*R*,2*S*)-2-[(1*H*-quino-2-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (bruto).



El material de reacción bruto anterior se disolvió en 8 ml de THF, y se añadieron 120 mg (2,86 mmol) de hidróxido de litio disueltos en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante toda la noche, se particionó entre diclorometano y HCl 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 260 mg de ácido (1R,2S)-2-[(1H-quinolin-2-ylideneamino)cyclohexano-carboxílico [educto 1].



A 260 mg (0,87 mmol) del anterior ácido disueltos en 5ml de DMF se añadieron 140 mg (0,85 mmol) de L-fenilalaninamida [educto 2], 120 mg (0,88 mmol) de HOBT, 170 mg (0,88 mmol) de EDCI y 0,34 ml (3,06 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para dar 388 mg del producto bruto en forma de un sólido de color blanco.

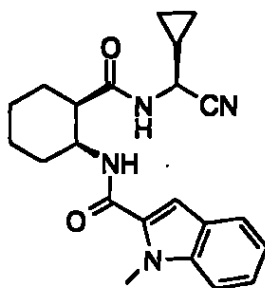


A la solución de 388 mg (0,87 mmol) del producto bruto a partir de la anterior en diclorometano (10ml) se añadió reactivo de Burgess 210 mg (0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras eliminar el diclorometano, el residuo se disolvió en 2ml de MeOH y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo 1:1) para dar el producto en forma de una espuma de color blanco: 88 mg (0,21 mmol). Rendimiento del 27,5%.

10

Ejemplo 3 (Método B-2)

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida



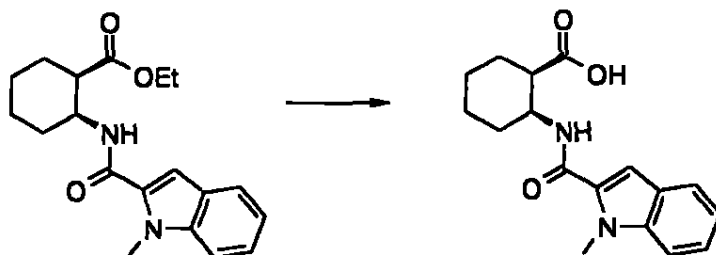
Este ejemplo ilustra la preparación de N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)metil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida partiendo de *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo y (S)-ciclopropilglicinamida o alternativamente con *cis*-2-amino-

1-ciclohexanocarboxilato de etilo y (S)-ciclopropilglicina nitrilo.

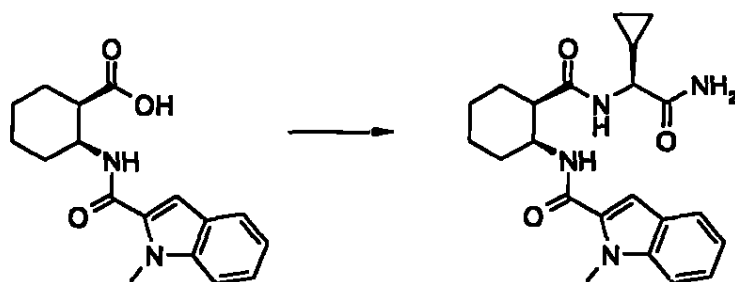


A una solución a 0 °C de la sal *cis*-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo HBr (9,03 g, 35,8 mmol),
5 ácido 1-metilindol-2-carboxílico (6,18 g, 35,3 mmol), HOBT (5,45 g, 40,3 mmol), y EDCI·HCl (7,45 g, 38,9 mmol) en 70 mL de DMF anhidro se añadió *N*-metilmorfolina (7,8 mL, 71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño
10 de hielo y se trató con 140 mL de agua. Se añadieron 140 mL de acetato de etilo a la suspensión de color amarillo resultante y se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadieron 140 mL adicionales de acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con dos
15 porciones de 280 mL de HCl 0,5 M, 280 mL de salmuera, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 10,9 g del producto en forma de sólido
20 lido teñido de color verde pálido. Rendimiento: 90 %, MS: 329 (M + H⁺), pf = 98,1-99,0 °C.

- 50 -

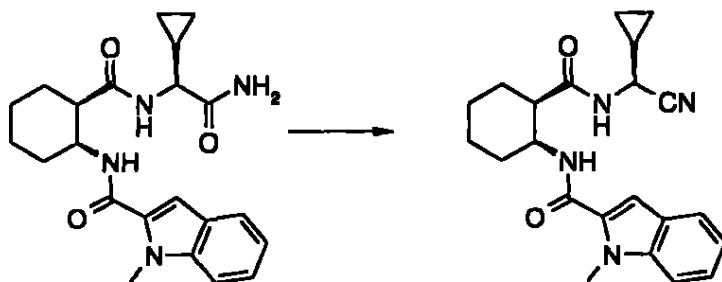


A una solución a 0 °C del éster (10,9 g, 31,8 mmol) en 100 mL de THF se añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (5,29 g, 126 mmol) en 100 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se puso lentamente en un matraz que contenía 150 mL de una solución 1M de HCl y se extrajo la suspensión resultante con 200 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con 200 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 9,49 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 100 %, MS: 301 (M + H⁺), pf= 196,0-198,9 °C.



A una solución a 0 °C del ácido carboxílico [educto 1] (10,23 g, 34,1 mmol), (S)-ciclopropilglicinamida [educto 2] (4,08 g, 35,7 mmol), HOBT (6,90 g, 51,1 mmol), y EDCI HCl (9,79 g, 51,1 mmol) en 60 mL de DMF anhidro se añadió N-metilmorfolina (3,7 mL, 37 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con 100 mL de agua. La suspensión se agitó du-

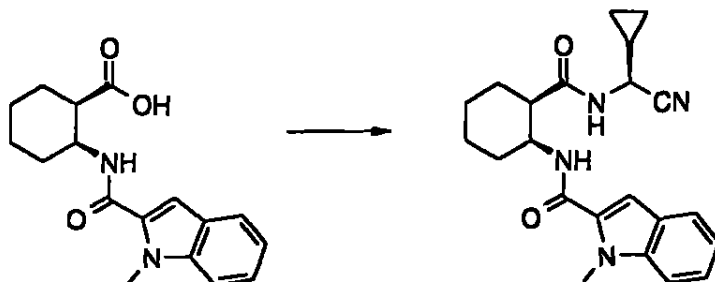
rante 1 hora. El precipitado se filtró y se lavó con cantidades copiosas de HCl 1M seguido de cantidades copiosas de agua. El precipitado se secó al vacío para dar un sólido bruto de color blanco apagado. La purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 2,00 g de la amida en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 84 %, MS: 397 (M + H⁺), pf= 242,5-245,6 °C.



A una solución a 0 °C de la amida (10,0 g, 25,2 mmol) y piridina anhidra (200 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (5,34 mL, 37,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a 0 °C, entonces se añadió lentamente 250 mL de HCl 1M acuoso. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se descartó la fase acuosa. Se añadieron otros 200 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con HCl 1M acuoso HCl hasta que la fase acuosa se volvió ácida. La fase orgánica entonces se lavó con tres porciones de agua, una porción de salmuera, se secó con sulfato sódico, y se concentró para dar 9,80 g de un sólido bruto. La purificación inicial por cromatografía en columna (30:70, acetato de etilo:hexanos) proporcionó el producto (5,68 g, 59%) en forma de sólido de color blanco apagado. La recristalización (83:17, éter dietílico:cloroformo) dio 4,63 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimien-

to: 48 %, MS: 379 ($M + H^+$), pf= 166,0-168,5 °C.

Síntesis Alternativa



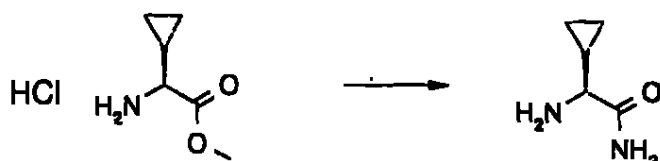
A una solución del ácido carboxílico [educto 1] (514 mg, 1,71 mmol), (*S*)-ciclopropilglicina nitrilo [educto 2] (300 mg, 2,26 mmol), HOBT (255 mg, 1,89 mmol) y EDCI hidroclo-
 5 ruro (366 mg, 1,91 mmol) en DMF anhidro (8,0 mL) se añadió *N*-metilmorfolina (0,80 mL, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, entonces se añadieron 40 mL de agua y se extrajo con 40 mL de
 10 acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 40 mL de HCl 1M y 40 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar una espuma bruta de color blanco. La purificación por cromatografía en columna (40-50:60-50, acetato de etilo:hexanos) proporcionó
 15 el producto (341 mg, 53 %) en forma de sólido de color blanco como una mezcla de diastereómeros 83:17 (proporción *S*:*R* en el estereocentro de glicina, tal como se determina por espectroscopia ^1H RMN).

Síntesis de (*S*)-ciclopropilglicina amida [educto 2]



20 A una solución a 0 °C de cloruro de tionilo (7,6 mL, 104 mmol) en metanol anhidro (750 mL) se añadió (*S*)-

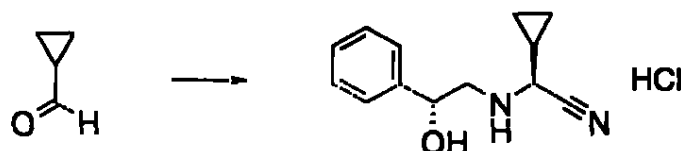
ciclopropilglicina (10,0 g, 86,9 mmol, Eastman Chemical Company, Kingsport, TN). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se sometió a reflujo durante 4 hrs, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un sólido bruto. Los sólidos se lavaron con acetona para dar 8,94 g del producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 62 %, MS: 130 ($M + H^+$), $pf = 134,0-135,9$ °C.



A una solución a 0 °C de amoníaco en metanol (100 mL, 7M) en una bomba se añadió (S)-ciclopropilglicina etil éster HCl (5,04 g, 30,4 mmol). La bomba se selló y se puso en un baño de aceite a 70 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta que se formó una suspensión. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con metanol:acetona (1:1). Se obtuvo de este modo otro conjunto de sólidos a partir de la solución madre, y la combinación de sólidos se secó para dar 3,52 g del producto en forma de polvos de color blanco.

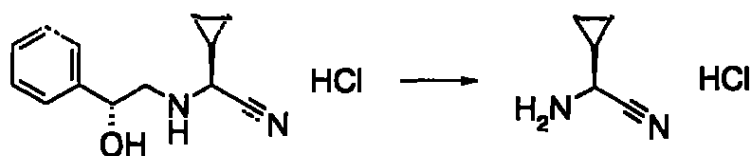
Rendimiento: 100 %, MS: 115 ($M + H^+$), $pf = 225,0-231,0$ °C, $[\alpha]_D^{25} = +63,0$ (1,00, HCl 1M).

Síntesis de (S)-ciclopropilglicina nitrilo



A una solución de ciclopropilcarboxaldehído (10,27 g,

146,5 mmol) en 500 mL de cloruro de metileno anhidro se
añadió (*R*)-fenilglicinol (20,06 g, 146,2 mmol). La mezcla
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h,
entonces se enfrió a -26 °C con un baño de hielo se-
co/acetona. Se añadió lentamente cianuro de trimetilsililo
(39,0 mL, 292 mmol) mediante una jeringa manteniendo la
temperatura de reacción por debajo de -23 °C. La mezcla de
reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó
durante toda la noche. Se añadieron 100 mL de metanol y 150
10 mL de HCl 1M y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h.
La mezcla de reacción se neutralizó con 150 mL de hidróxido
sódico 1M, la fase orgánica se separó y se lavó con 400 mL
de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concen-
tró para dar un líquido de color amarillo. El producto se
15 aisló en forma de la sal monohidrocloreto por tratamiento
de la amina libre en cloruro de metileno con HCl 1M en éter
para dar 34,24 g de un sólido de color blanco en forma de
una mezcla de diastereómeros 83:17 (proporción *S*:*R* en el
estereocentro de la glicina, tal como se determina mediante
20 espectroscopia ¹H RMN). Rendimiento: 93 %, MS: 217 (M + H⁺),



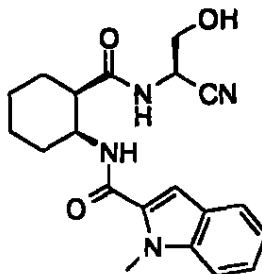
pf= 106,0-108,1 °C.

A una solución a 0 °C del aducto de glicinol (5,00 g,
19,8 mmol) en 70 mL de metanol y 35 mL de cloruro de meti-
leno se añadió el tetracetato principal (9,15 g, 20,6 mmol)
25 en porciones durante un período de 1 minuto. La mezcla de

reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y la suspensión resultante se filtró a través de un filtro de celite. Los sólidos recogidos se lavaron con 2x100 mL de cloruro de metileno y la fase orgánica se separó, se lavó con 200 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar la imina (3,55 g, 97 %) en forma de un líquido transparente. La imina se hidrolizó directamente para dar el ciclopropilglicina nitrilo por disolución en éter y tratamiento con HCl 1M en un baño de hielo. La hidrólisis fue seguida de TLC por monitorización de la desaparición de la imina (R_f = 0,43, 10:90 EtOAc:hexanos). Tras finalizar la hidrólisis, se separó la fase acuosa, se lavó con éter, entonces se concentró cuidadosamente en el rotavapor (baño de agua 30-42 °C) y se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color blanco higroscópico.

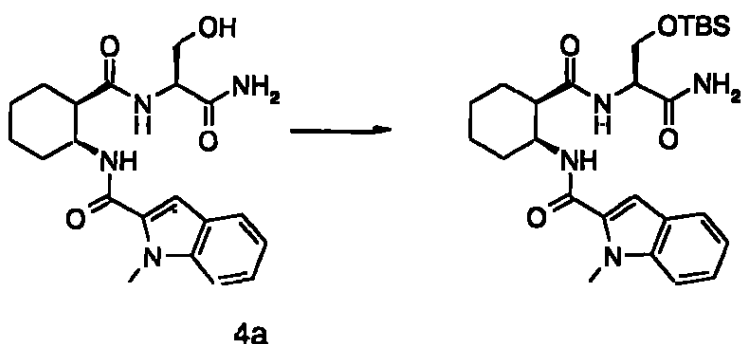
Ejemplo 4 (Método B-3)

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([(1R)-1-ciano-2-hidroxietil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

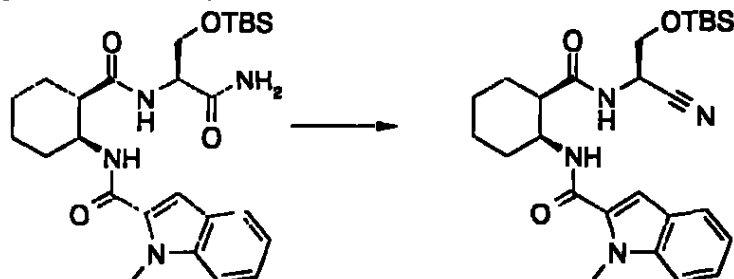


Este ejemplo ilustra la preparación de N-[(1S,2R)-2-([(1R)-1-ciano-2-hidroxietil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida partiendo de la amida, 4a, elaborada a partir de un procedimiento análogo al del Ejem-

plo 2.

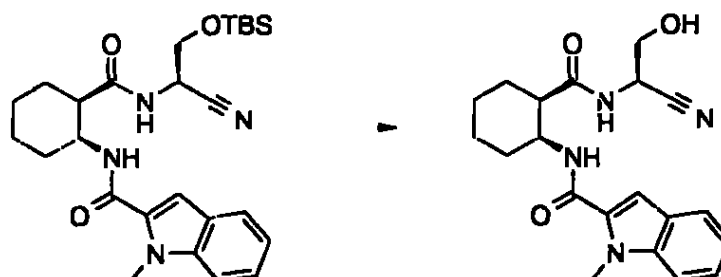


A una solución de la hidroxiamida (231 mg, 0,598 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se añadieron cloruro de *terc*-butildimetilsililo (178 mg, 1,18 mmol) e imidazol (87 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con dos porciones de agua, se secó con sulfato sódico, y se concentró para dar un líquido bruto. La purificación por cromatografía en columna (5:95, metanol:diclorometano) proporcionó 250 mg del producto en forma de un líquido transparente. Rendimiento: 83 %.



A una solución a 0 °C de la amida (0,25 g, 0,50 mmol) en piridina anhidra (6 mL) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,20 mL, 1,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, entonces se añadieron 20 ml de HCl 1M. A la suspensión lechosa resultante se añadieron 25 mL de acetato de

etilo y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 20 mL de HCl 1M y 20 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un líquido de color amarillo. La purificación por
5 cromatografía en columna (20-40:80-60, acetato de etilo:hexanos) proporcionó 127 mg del producto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 53 %, MS: 483.3 (M +

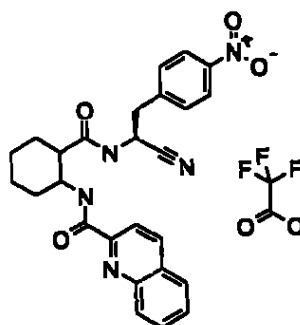


H').

A una solución a 0 °C del TBS-éter (117 mg, 0,242 mmol)
10 en 6 mL de THF anhidro se añadió una solución 1M de fluoruro de terc-butilamonio (0,30 mL, 0,30 mmol) en THF. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (5:95, metanol:diclorometano) para dar 86 mg del pro-
15 ducto en forma de un sólido espumoso de color blanco. Rendimiento: 96 %, MS: 369 (M + H⁺), pf= 78,4-79,0 °C.

Ejemplo 5 (Método C)

Síntesis de N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)-etil]amino}carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida tri-
20 fluoroacetato



88

A 5,033 g de resina de poliestireno Rink 9H-fluoren-9-ilmetoxi-2,4-dimetoxifenil(4-hidroxibencil)carbamato en un sifón grande de vidrio se añadió 20% piperidina/DMF (80 mL). La reacción se hizo burbujear son nitrógeno durante 30 minutos, se filtró, y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. Se añadió a la resina 3 eq de DIC (1,4 mL), 0,05 eq. de DMAP (1,3 mL de solución 0,116 M en THF), 3 eq. De N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-4-nitrofenilalanina (3,9 gr). Entonces se suspendió la resina en CH₂Cl₂ (80 mL) y se hizo burbujear nitrógeno durante toda la noche. La reacción se filtró y se lavó 3 veces con 80 mL de CH₂Cl₂ y entonces con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. Se añadió a la resina 80 mL de 20% piperidina/DMF. A la reacción se le hizo burbujear nitrógeno durante 30 min, se filtró y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, entonces con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂. A la resina se añadieron 3 eq de EDCI (1,7 gr), 1 eq. De HOBt (0,41 gr), y 3 eq. de ácido (1R,2S)-2-[[{2-[(1Z)-prop-1-enil]-3-vinil-1H-inden-1-il}metoxi)carbonil]amino}ciclohexano-carboxílico (3,3 gr). Entonces la resina se suspendió en NMP (80 mL) y se hizo burbujear durante toda la noche. La reacción entonces se filtró y se lavó tres veces con 80 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nuevo con CH₂Cl₂ y se dejó secar en un secador de vacío.

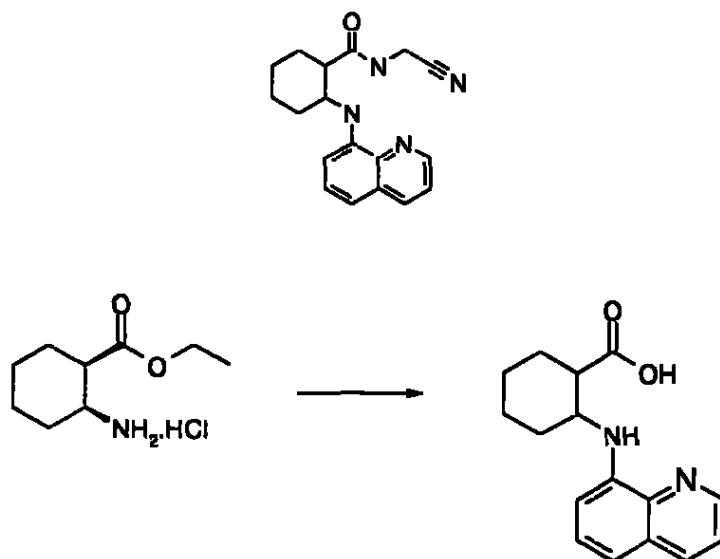
25 A 250 mg de esta resina en un vial de extracción de fase sólida se añadió 20% piperidina/DMF (2,5 mL). La reacción se dejó reposar durante 30 minutos, se filtró y se lavó tres veces con 4 mL de CH₂Cl₂, una vez con MeOH y de nue-

92

vo con CH_2Cl_2 . A la resina se añadieron 3 eq de DIC (56 μL), 0,05 eq. de DMAP (52 μL de solución 0,116 M en THF), 3 eq. de ácido quinaldico (62,3 mg). La resina entonces se suspendió en CH_2Cl_2 (2,5 mL) y se dejó en el rotavapor durante toda la noche. La reacción se filtró y se lavó tres veces con 4 mL de CH_2Cl_2 , una vez con MeOH y de nuevo con CH_2Cl_2 . La resina entonces se trató con 10%TFA/ CH_2Cl_2 (2,5 mL) durante 30 min, se filtró y se lavó dos veces con 2,5 mL de CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó en un Speed-Vac y se disolvió en CH_2Cl_2 (2,5 mL). Se añadió reactivo de Burgess (2 eq, 57 mg) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se evaporó entonces en un Speed-Vac y se purificó por cromatografía líquida de alta presión de fase reversa para obtener un rendimiento de 1,8 mg de una muestra con una pureza de 95%.

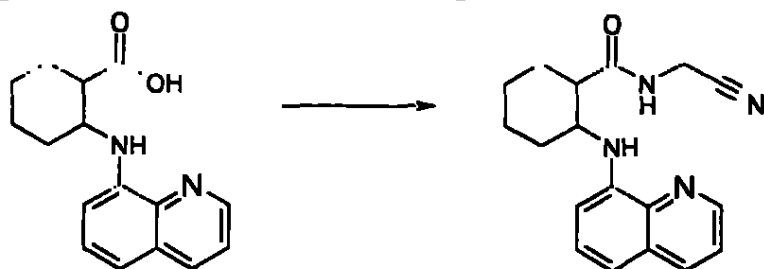
Ejemplo 6 (Método D)

Síntesis de N-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)-ciclohexanocarboxamida



20 A un matraz Schlenk secado en un horno y relleno con

argón se añadieron 726 mg (3,68 mmol) de la sal cis-2-amino-1-ciclohexanocarboxilato de etilo HCl, 56 mg (0,06 mmol, 2 mol % Pd) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 77 mg (0,12 mmol, 4 mol %) de rac-BINAP, 881 mg (9,17 mmol) de terc-butoxido sódico, 500 mg (3,06 mmol) de 8-cloroquinolina, y 7,5 mL de tolueno. El matraz se selló con un tapón de vidrio y una cámara de argón reemplazo la fuente. La mezcla de reacción entonces se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en éster dietílico (35 mL), se lavó tres veces con salmuera saturada (30 mL), se secó en sulfato magnésico, y se concentró para proporcionar la mezcla de reacción bruta. La mezcla bruta se re-disolvió en acetato de etilo, se particionó entre acetato de etilo y HCl 1N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 125 mg (15 %) de ácido 2-(quinolin-8-ilamino)-ciclohexanocarboxílico tanto el isómero cis como el trans en una proporción 1:1. Confirmado por ^1H RMN.

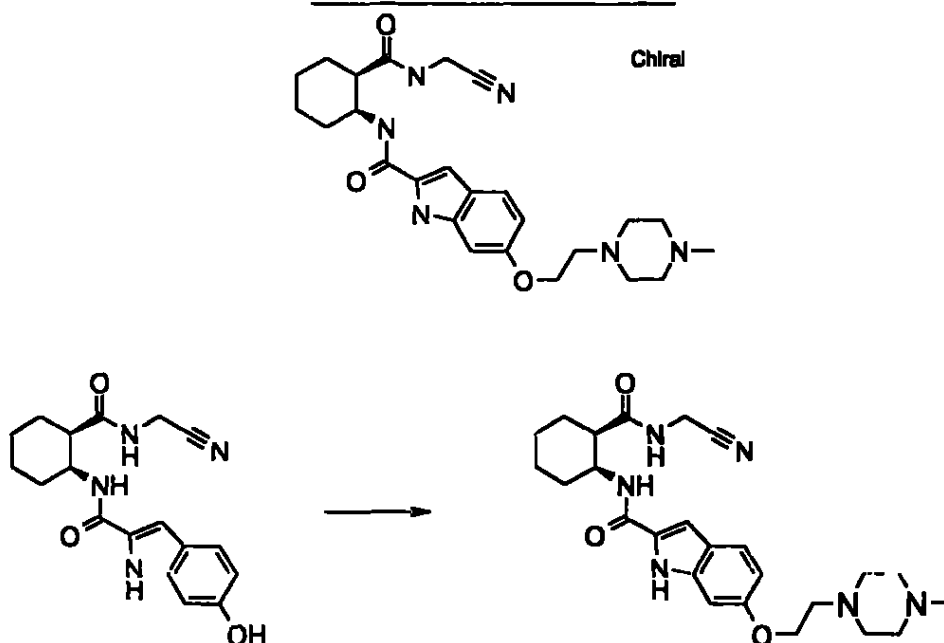


A 50 mg (0,19 mmol) del ácido anterior disueltos en 1,3 mL de DMF se añadieron 18 mg (0,19 mmol) de la sal aminoacetonitrilo HCl, 37 mg (0,19 mmol) de EDCI, 26 mg (0,19 mmol) de HOBT, y 0,09 mL (0,78 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y

agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. La cromatografía en columna, eluyendo con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (7:3), y entonces con un sistema de solventes hexano:acetato de etilo (1:1), proporcionando 15 mg (25 %) de la correspondiente mezcla de productos cis/trans, que es el compuesto del título N-(cianometil)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclohexanocarboxamida, pureza de 99 % por HPLC.

Ejemplo 7

10 Síntesis de N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)-
carbonyl)ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-
indol-2-carboxamida



A 85 mg (0,25 mM) de [2-(cianometil-carbamoyl)-
15 ciclohexil]-amida del ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-
carboxílico en 5 ml de diclorometano a 0° C se añadieron
144 mg (1 mM) de 2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etanol, 262 mg
(1 mM) de trifonilfosfina y 131 mg (0,75 mM) de DEAD. Tras
varias horas la mezcla se dejó enfriar a temperatura am-

biente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente en una placa de TLC preparativa y se eluyó con 10% metanol/diclorometano. El producto entonces se particionó entre HCl 1 M y acetato de etilo, la
 5 fase acuosa se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato magnésico y depuró para dar 18,9 mg de [2-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-amida del ácido 6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico.

De forma similar se prepararon:

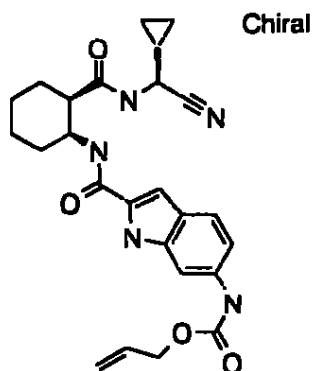
10 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida usando el acoplamiento de Mitsunobu con 2-Morfolin-4-il-etanol.

15 N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida usando el acoplamiento de Mitsunobu con 2-morfolin-4-il-etanol.

Ejemplo 8

Síntesis de alil 2-(((1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil)amino)carbonil)ciclohexil)amino)-carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato

20



A 2,0 g (8,96 mmol) de 4-aminobencilalcohol disuelto en 25 mL de diclorometano y 1,81 mL (2,5 eq., 22,4 mmol) de

piridina a 0°C se añadieron 950 µL (8,96 mmol) de cloroformiato de alilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó usando 5 cromatografía en columna, eluyendo con 40% de acetato de etilo/hexano, para proporcionar 2,154 g del 4-aminobencil alcohol con aliloxicarbonilo protegido, en forma de aceite incoloro.

A 2,154 g (10,39 mmol) del anterior compuesto disuelto 10 en 40 mL de diclorometano a 0°C se añadió 4,41 g (10,39 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó usando cromatografía en columna, eluyendo con 40% 15 acetato de etilo/hexano, para proporcionar 1,726 g de 2 (alil 4-formilfenilcarbamato), en forma de aceite incoloro.

A una solución de 689 mg (10,13 mmol) etóxido sódico en 5 mL de etanol absoluto a 0°C se añadió una solución de 500 mg (2,44 mmol) de 2 y 1,25 g (9,75 mmol) de etilazidoacetato disuelto en 5 mL de etanol absoluto y 1 mL de tetrahidrofurano gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h, entonces se particionó entre acetato de etilo y HCl 1 N hasta neutralizar. La fase orgánica se secó en sulfato magnésico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 385 mg de 3 ((2E)-3-(4-(((aliloxi)carbonil]amino}fenil)-2-azidoprop-2-enoato de etilo) en forma de un sólido de color amarillo.

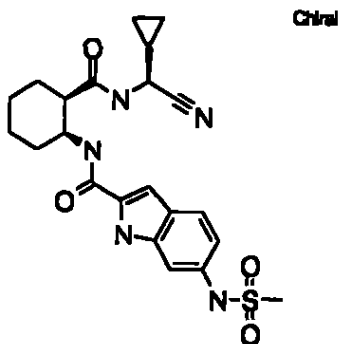
Se disolvieron 385 mg (1,217 mmol) de 3 en 25 mL de tolueno (solución ~0,05 M). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano proporcionó 134 mg de 4 (6-[[[(aliloxi)carbonil]amino}-1H-indol-2-carboxilato de etilo) en forma de sólido de color amarillo.

A 134 mg (0,465 mmol) de 4 disuelto en 5 mL de metanol se añadieron 43 mg (1,023 mmol) de hidróxido de litio disuelto en 1 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y HCl 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 118 mg de 5 (ácido 6-[[[(aliloxi)carbonil]amino}-1H-indol-2-carboxílico), en forma de sólido incoloro.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando el ácido indol-2-carboxílico con 5 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 9

20 Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]amino)carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxamida



A 4,97 g (40,35 mmol) de 4-aminobencilalcohol disuelto en 30 mL de se añadieron 9,69 g (44,39 mmol) de di-terc-butil dicarbonato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato de etilo y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró para proporcionar 8,4 g de 4-aminobencil alcohol t-butiloxicarbonil-prottegido, en forma de sólido incoloro.

A 4,79 g (21,65 mmol) del anterior compuesto disuelto en 50 mL de diclorometano se añadieron 9,19 g (21,65 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. La mezcla se agitó durante 2 h, se particionó entre diclorometano y agua, se secó en sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano, para proporcionar 3,0 g de 6 (terc-butil 4-formilfenilcarbamato). en forma de sólido incoloro.

A una solución de 13,45 mmol de metóxido sódico en 6 mL de metanol absoluto a 0°C se añadió una solución de 717 mg (3,24 mmol) de 6 y 1,49 g (12,96 mmol) de metilazidoacetato disuelto en 6 mL de metanol absoluto gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 6 h, entonces se particionó entre acetato de etilo y ácido acético hasta neutralizar. La fase orgánica se secó en sulfato magnésico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano para proporcionar 551 mg de 7 ((2E)-2-azido-3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil}prop-2-enoato de metilo) en forma de sólido de color amarillo.

Se disolvieron 851 mg (2,67 mmol) de 7 en 40 mL de to-

lueno. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano proporcionando 551 mg de 8 (6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-indol-2-carboxilato de metilo) en forma de sólido de color amarillo.

A 551 mg de 8 disueltos en 15 mL de diclorometano se añadieron 5 mL de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se
10 particionó entre diclorometano e hidróxido sódico 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró. Se obtuvieron 360 mg de 6-amino-1H-indol-2-carboxilato de metilo bruto. A 200 mg (1,05 mmol) del producto bruto disuelto en 5 mL de diclorometano y 340 µL de piridina a 0°C
15 se añadieron 81 µL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se particionó entre diclorometano y ácido clorhídrico 1 N hasta neutralizar, se secó en sulfato magnésico y se concentró para obtener 333 mg de 9 (6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxilato de metilo)
20 en forma de producto bruto.

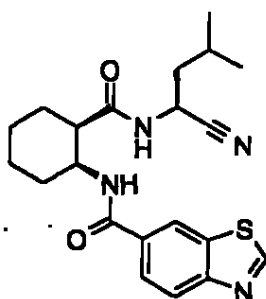
A 333 mg (1,24 mmol) de 9 disueltos en 8 mL de metanol se añadieron 130 mg (3,10 mmol) de hidróxido de litio disuelto en 2 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se particionó entre acetato
25 de etilo y ácido clorhídrico 1 N, se secó en sulfato magnésico y se concentró para obtener 230 mg de 10 (ácido 6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxílico).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reempla-

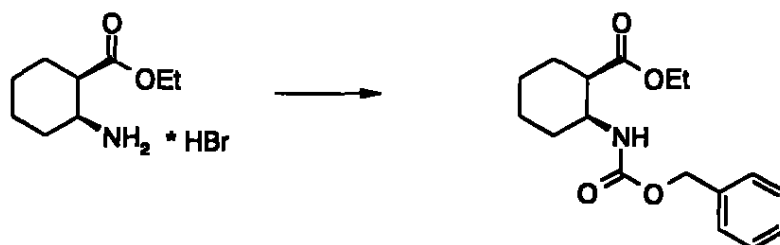
zando el ácido indol-2-carboxílico con 10 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 10

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-ciano-3-
5 metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1,3-benzotiazol-6-
carboxamida



Este ejemplo ilustra la síntesis de N-[(1S,2R)-2-
([(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-
1,3-benzotiazol-6-carboxamida partiendo de *cis*-2-amino-1-
10 ciclohexanocarboxilato de etilo.

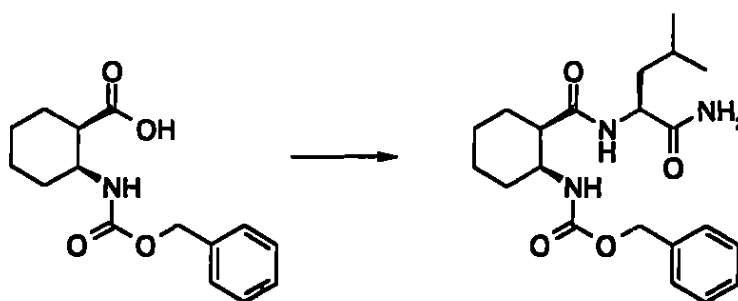


A una solución a 0 °C de la sal *cis*-2-amino-1-
ciclohexanocarboxilato de etilo HBr (22,34 g, 88,6 mmol) en
250 mL de cloruro de metileno, se añadió bencilcloroformia-
to (12,6 mL, 88,3 mmol) y 250 mL de una solución de carbo-
15 nato sódico acuoso. La mezcla de reacción se agitó durante
24 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y
se lavó con 250 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se
filtró y se concentró para dar un líquido bruto. El produc-
to se purificó por cromatografía en columna (10-50:90-50

acetato de etilo/hexanos) para dar 26,45 g de un líquido claro. Rendimiento: 98 %, MS: 306 ($M + H^+$).

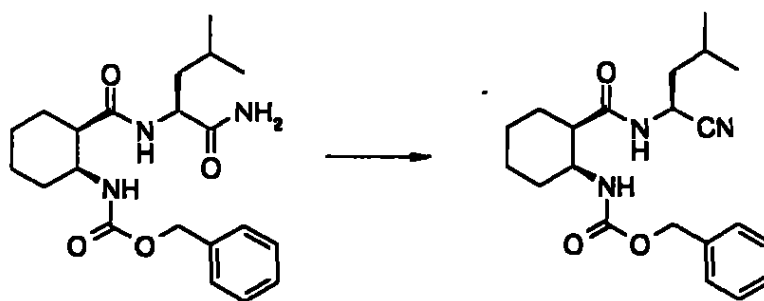


El éster (26,45 g, 86,62 mmol) se disolvió en 250 mL de tetrahidrofurano y se trató con una solución de hidróxi-
 5 do de litio monohidrato (10,65 g, 256 mmol) en 250 mL de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con 300 mL de una solución de HCl 1N. Se añadió acetato de etilo (400 mL) y la fase orgánica se separó, se secó en sulfato
 10 sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto. El producto se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 19,60 g de un sólido blanco. Rendimiento: 82 %, MS: 278 ($M + H^+$), pf= 120,1-123,1 °C.

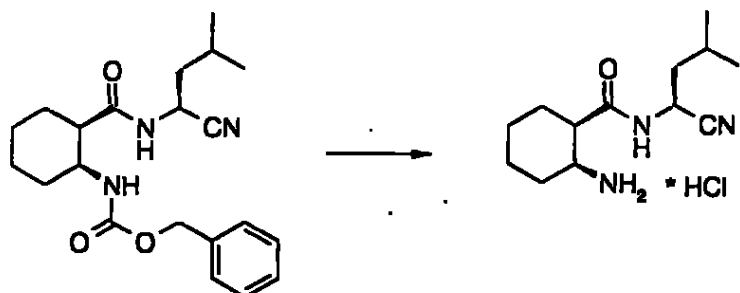


15 A una solución del ácido carboxílico (10,2 g, 36,9 mmol), L-Leucina-amida hidrocloreuro (6,18 g, 40,5 mmol), EDCI hidrocloreuro (5,48 g, 40,6 mmol), y HOBT (5,48 g, 40,6 mmol) en 100 mL de DMF anhidro se añadió N-metilmorfolina (12,0 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a tem-

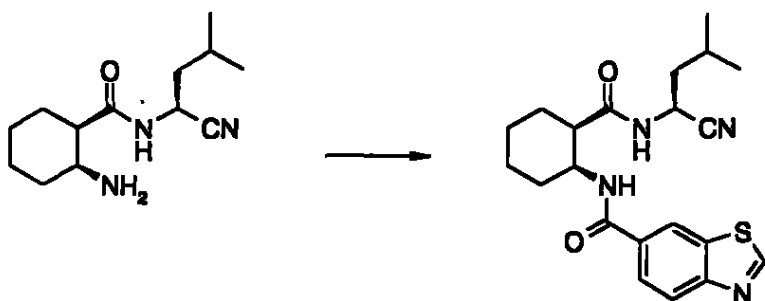
peratura ambiente durante 24 h, entonces se añadieron 300 mL de agua y 400 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con dos porciones de 300 mL de una solución 0,5 M de HCl, 300 mL de agua, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar 13,2 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 92 %, MS: 412 ($M + Na^+$), pf= 188,0-189,5 °C.



A una solución a 0 °C de la amida (13,2 g, 33,9 mmol) en 150 mL de piridina anhidra se añadieron anhídrido trifluoroacético (5,50 mL, 38,9 mmol) gota a gota lentamente durante un período de 3 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y entonces se puso en una mezcla de hielo y una solución 1N de HCl. La mezcla se extrajo con 500 mL de acetato de etilo, y se lavó con tres porciones de 400 mL de HCl 1N, 400 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido bruto. La recrystalización a partir de acetato de etilo/hexanos dió 11,3 g del producto en forma de sólido de color blanco. Rendimiento: 90 %, MS: 394 ($M + Na^+$), pf= 103,6-106,5 °C.



Una solución del carbamato (11,3 g, 30,4 mmol) y paladio en carbón activo (1,0 g, 10 % en peso) en 250 mL de acetato de etilo se agitó durante 24 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de celite, se concentró, entonces se trató con una solución 1N de HCl en éter (35 mL). La suspensión resultante se filtró y se secó para dar 5,96 g de la sal de hidrocioruro del producto en forma de un polvo de color blanco higroscópico. Rendimiento: 72 %, MS: 238 ($M + H^+$),
10 pf= 133,3-135,0 °C.

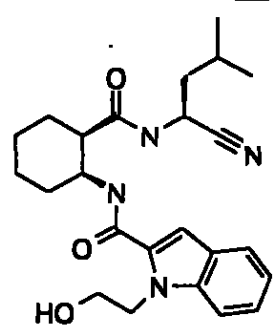


A una solución de la amina (220 mg, 0,927 mmol), ácido 1,3-benzotiazol-6-carboxílico (184 mg, 1,03 mmol), EDCI hidrocioruro (195 mg, 1,02 mmol), HOBT (140 mg, 1,04 mmol) en 6,0 mL de DMF se añadió *N*-metilmorfolina (0,3 mL, 2,73
15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se particionó entre 30 mL de agua y 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 30 mL de una solución 1N de HCl, 30 mL de

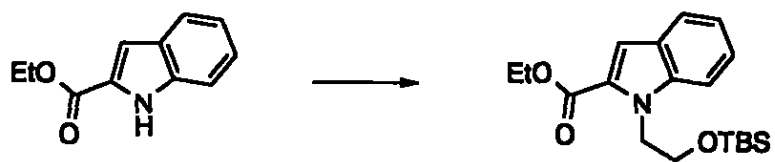
agua, se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (metanol/cloruro de metileno, 3:97) para dar 297 mg del producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 %, MS: 399 (M + 5 H⁺), pf= 199,6-201,2 °C.

Ejemplo 11

Síntesis de N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-carboxamida

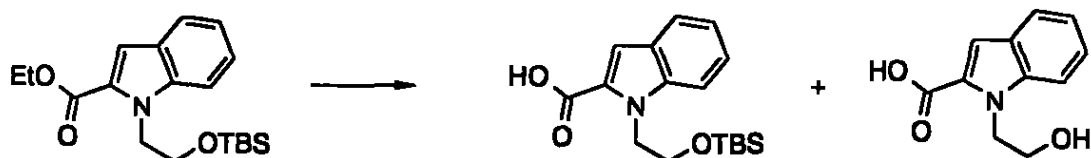


10 Este ejemplo ilustra la síntesis de N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino)carbonil)ciclohexil]-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-2-carboxamida partiendo de indol-2-carboxilato de etilo.



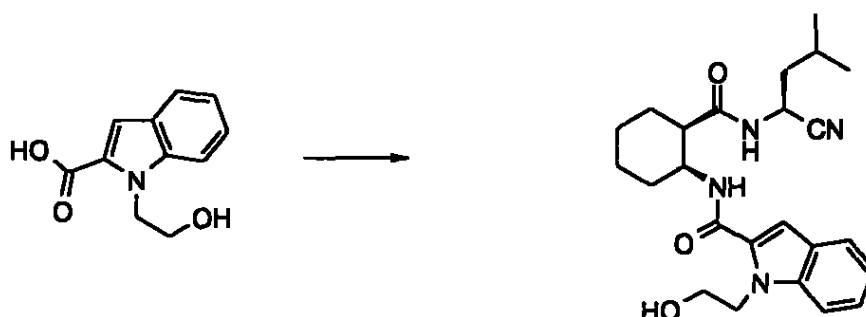
A una solución a 0 °C de indol-2-carboxilato de etilo
 15 (2,82 g, 14,9 mmol) en 25 mL de DMF anhidro, se añadió hidruro sódico en polvo (0,45 g, 17,8 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó hasta que el desprendimiento de gas decreció (10 min), entonces se añadió (2-Bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (3,50 mL, 16,3 mmol).
 20 La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 30 °C

durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de (2-Bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (0,50 mL, 2,33 mmol) y se alcanzó una temperatura en el baño de aceite de 52 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se puso en una
5 disolución de hielo y se extrajo con 250 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 250 mL de salmuera, se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 10:90) para dar 3,88 g del producto en
10 forma de un líquido claro. Rendimiento: 75 %, MS: 348 (M + H⁺).



A una solución del anterior éster (3,82 g, 11,0 mmol) en 40 mL de THF se trató con una solución de hidróxido de litio monohidrato (2,20 g, 52,9 mmol) en 40 mL de agua y 20
15 mL de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 min, entonces se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se puso en una mezcla de hielo y una solución 1N de HCl, y se extrajo con
20 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 mL de agua, se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 2,50 g de un sólido de color blanco en forma de la mezcla 1:1 de dos productos ácidos carboxílicos (tal como se determina por espectroscopia ¹H RMN). La mez-
25 cla se usó en la próxima acoplación sin necesidad de puri-

ficación.



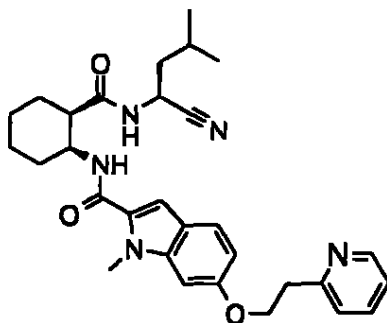
El anterior ácido carboxílico (0,67 g, 1,63 mmol, como la mezcla 1:1 de alcohol/sililéter, ver esquema previo), amina (0,45 g, 1,90 mmol), EDCI hidrocloreuro (0,42 g, 2,20 mmol), HOBT (0,28 g, 2,07 mmol), y *N*-metilmorfolina (0,50 mL, 4,55 mmol) en 18 mL de DMF anhidro, se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se particionó entre 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con dos porciones de 50 mL de HCl 1N, 50 mL de agua, entonces se secó en sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (40:60 acetato de etilo/hexanos) para dar 184 mg del producto en forma de sólido espumoso de color blanco. Rendimiento: 27 %, MS: 425.2 (M + H⁺), pf= 59,0-63,5 °C.

15

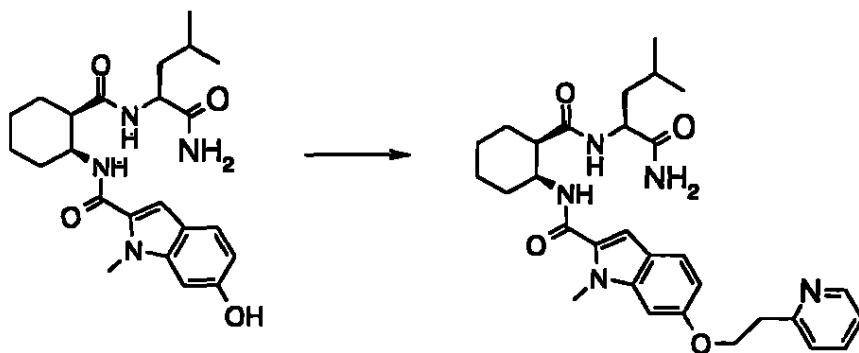
Ejemplo 12

N-[(1*S*,2*R*)-2-({[(1*S*)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida, Compuesto 4-3

20



Este compuesto se prepara a partir de una modificación del método B-2. Un intermediario del Método B-2, N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, se sometió a un acoplamiento de Mitsunobu.



A un matraz bajo nitrógeno se añadió 0,10 g (0,23 mM) de N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida, 0,122 g (0,47 mM) de trifenilfosfina y 0,057 g (0,47 mM) de 2-piridin-2-iletanol con 3 ml de dimetilformamida. El matraz se enfrió en un baño de hielo con sal. Se añadieron 0,074 ml (0,47 mM) de azodicarboxilato de dietilo en cuatro porciones cada veinte minutos. Se añadieron adicionalmente del mismo modo 0,122 g de trifenilfosfina, 0,057 g de 2-piridin-2-iletanol y 0,074 ml de dietil azodicarboxilato. Tras agitar durante toda la noche a temperatura ambiente se añadieron 0,122 g adicionales de trifenil-

fosfina y 0,074 ml de dietilazodicarboxilato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el solvente y se añadieron 25 ml de acetato de etilo. Éste se extrajo tres veces con 25 ml de ácido clor-
 5 hídrico 0,1 M, se descartó la fase orgánica y los extractos se trataron con carbonato sódico acuoso hasta un pH de 8 y se extrajo tres veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron en sulfato magnésico, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa en gel de sílice eluyendo con 5% metanol 95% dicloro-
 10 metano para dar N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-carboxamida-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida.

Este producto, N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-carboxamida-3-
 15 metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida se convirtió mediante el paso final del Método B-2 en la N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)ciclohexil]-1-metil-6-(2-piridin-2-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida deseada.

20 Ejemplo 13 - Síntesis de intermediarios

Ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

Este ácido carboxílico se usó para preparar los compuestos 2-4, 2-6, 2-14, 2-18, 2-19, 4-2, 4-3 y 4-4.

Paso 1. N-Metilación



25 A un matraz bajo nitrógeno se añadieron 3,0 gramos (60%, 75,2 mM) de hidruro sódico. El sólido se trató dos

veces con hexano y se añadieron 30 ml de DMF. Se añadió en porciones una solución de 14,03 g (68,4 mM) de éster metílico del ácido 6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico en 15 ml de DMF. Tras que parara el desprendimiento de gas la mezcla se puso en un baño de hielo y se añadieron 14,07 g de (99,13 mM) g yodometano mezclado con 5 ml de DMF. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se paró con la adición de agua y una pequeña cantidad de HCl acuoso. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó en sulfato magnésico, se depuró y el sólido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice. (gradiente de 10 a 30% acetato de etilo/hexano) para dar éster metílico del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, 13,47 g, (M/S 220,2, M+H) en forma de sólido de color blanco. Este compuesto se hidrolizó al ácido carboxílico y se usó para preparar los compuestos 1-24, 1-33, 1-34, y 2-15.

Paso 2. Escisión del grupo 6-metoxilo y éster metílico.

20



A un matraz bajo nitrógeno se añadieron 576 mg (2,63 mM) de éster metílico del ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y 30 ml de diclorometano. La mezcla se enfrió a -60° C en un baño de acetona y hielo seco y se añadieron 16 ml de tribromuro de boro 1M en diclorometano (16mM). Tras agitar durante 45 minutos a -60° C la mezcla se dejó

atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se puso en 200 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico hasta alcanzar la acidez, se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtro a través de un filtro de celite para eliminar los sólidos insolubles. La fase de acetato de etilo se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato magnésico, se filtraron y se depuraron para dar ácido 6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (M/S, ES-, 190.2 M-H)

Ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

El éster metílico del ácido 6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico entonces se sometió al Paso 2 proporcionando el ácido 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico que se usó en la preparación de los compuestos 2-5, 2-13, 2-17, y 2-19.

Tablas de Compuestos

Se han preparado varios compuestos de fórmula general (I) por los métodos descritos en los Ejemplos precedentes. Las siguientes tablas muestran sus estructuras, datos analíticos y el método usado para su preparación.

Tabla de Compuestos 1

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-1	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1H-indol- 2-ilcaboril) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	364,44	364
1-2	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil)ciclohexil)- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1H-indol- 2-ilcaboril) amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetonitr ilo	324,38	324
1-3	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1H-indol- 2-ilcaboril) amino]ciclo- hexanocar- boxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	364,45	364

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-4	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)-metil]- amino)-carbo- nil)ciclo- hexil]-5-fluoro- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-fluoro- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]ciclo- hexanocar- boxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	382,44	382
1-5	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]ami- no)carbo- nil)ciclohexil]- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1-metil- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	378,48	378
1-6	5-cloro-N- [(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]ami- no)carbo- nil)ciclohexil]- 1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(5-cloro- 1H-indol-2- ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	398,9	398

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-7	N-[(1S,2R)-2- ([ciano-(ciclo- propil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-5- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(1H-indol- 5-ilcabonil) amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	364,45	364
1-8	6-(benciloxi)-N- [(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbo- nil)ciclohexil]- 5-metoxi-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2- [(6-Benci- loxi-5-meto- xi-1H-indol- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	500,59	500
1-9	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]-1H- indol-3- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1H-Indol- 3-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	364,44	364

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-10	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbo- nil)ciclohexil]- 5-etil-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(5-Etil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	392,5	392
1-11	5-bromo-N-[(1S, 2R)-2-([ciano- (ciclo-propil)- metil]amino)car- bonil)ciclo- hexil]-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S) 2- [(5-Bromo- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	443,34	443
1-12	N-[(1S,2R)-2- ([ciano-(ci- clopropil)me- til]-amino)- carbonil)- ciclohexil]-4- metoxi-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(4-Metoxi- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetoni- trilo	394,47	394

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-13	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]amino)carbonil)- ciclohexil]-6- metoxi-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(6-Metoxi- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitrilo	394,47	394
1-14	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopropil)me- til]-amino)- carbonil)ciclo- hexil]-5-hidro- xi-1H-indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(5-Hidroxi- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitrilo	380,44	380
1-15	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]amino)carbo- nil)ciclohexil]- 4,6-dimetoxi-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(4,6-Dime- toxi-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitrilo	424,49	424

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-16	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil)ciclohexil)- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetonitr- ilo	338,40	338
1-17	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil)ciclohexil)- 6-(metiltio)-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(6-Metil- sulfanil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetonitr- ilo	370,47	370
1-18	N-[(1S,2R)-2- {[(cia- no(ciclopropil)m- etil]ami- no}carbonil)cicl- ohexil]-6- (metiltio)-1H- indol-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(6-Metil- sulfanil-1H- indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr- ilo	410,53	410

Comp#	Nombre del Com- puesto	Métod	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-19	2-butil-N- ((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil)ciclohexil)- 1H-indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(2-Butil- 1H-indol-6- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	Amino- acetonitr ilo	380,48	380
1-20	2-butil-N- [(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclopropil)- metil]amino}- carbo-nil)ciclohexil]-1H- indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(2-Butil- 1H-indol-6- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	420.,5 5	420
1-21	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclopropil)- metil]amino}- carbo-nil)- ciclohexil]-1H- indol-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1H-Indol- 6-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	364,44	364

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-22	6-cloro-N-[(1S, 2R)-2-([ciano-(ciclo-propil)-metil]amino)carbonyl)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(6-Cloro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclo-propil) acetoni-trilo	398,89	398
1-23	N-[(1S,2R)-2-([ciano(ciclo-propil)metil]amino)carbonyl)-ciclohexil]-4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(4,6-Difluoro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclo-propil) acetoni-trilo	400,42	400
1-24	N-[(1S,2R)-2-([cianometil]amino)carbonyl)ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(6-Metoxi-1-metil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	Amino-acetoni-trilo	368,43	368

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-25	5-(aminosulfonil)-N-((1S,2R)-2-(((cianometil)amino)carbonil)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(5-Sulfamoil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	Amino-acetonitrilo	403,46	403
1-26	5-(aminosulfonil)-N-[(1S,2R)-2-(((ciano(ciclopropil)-metil)amino)-carbonil)ciclohexil]-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(5-Sulfamoil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetonitrilo	443,5	443
1-27	N-[(1S,2R)-2-(((ciano(ciclopropil)metil)amino)carbonil)ciclohexil]-1-etil-1H-indol-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)-2-[(1-Etil-1H-indol-2-carbonil)-amino]-ciclohexano-carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetonitrilo	392,5	392

117

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-28	N-((1S,2R)-2- {[(cianome- til)amino]carbo- nil)ciclohexil)- 1-etil-1H-indol- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Etil-1H- indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	Amino- acetoni- trilo	352,4	352
1-29	N-[(1S,2R)-2- {[(S)-ciano- (ciclopropil)- metil]-amino}- carbonil)- ciclohexil]-1- metil-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	(S)-ciclo propil- glicina- mida	378,4	378
1-30	N-[(1S,2R)-2- {[(R)-ciano- (ci-clopropil)- metil]amino}- carbonil)ci- clohexil]-1- metil-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Metil- 1H-indol-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(R)- ci- clo pro- pilglici- namida	378,4	378

118

120

Comp#	Nombre del Com- puesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-34	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletíl]- amino}-carbo- nil)-ciclo- hexil]-6-metoxi- 1-metil-1H- indol-2- carboxamida	B-2	ácido (2- carbamoil- ciclohexil)- amida (1R,2S)- 6- Metoxi-1- metil-1H- indol-2- carboxílico	L- Fenilala- ninamida	458,5	458
1-35	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano-(ciclo- propil)metil]- amino}carbo- nil)ciclo- hexil]isonicotin amida	A	ácido (1S,2R)- 2- [(Piridina- 4-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	326,3	326
1-36	N-[(1S,2R)-2- ({[ciano(ciclo- propil)metil]- amino}carbonil)- ciclo- hexil]quinolina- 2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	376,4	376

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-37	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopropil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]quinolina- 3-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 3-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetonitrilo	376,4	376
1-38	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopropil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]quinoxalín e-2-carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinoxali- ne-2-carbo- nil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetonitrilo	377,4	377
1-39	N-[(1S,2R)-2- ([ciano(ciclopro- pil)metil]ami- no)carbonil)- ciclohexil]- isoquinolina-7- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Isoquino- lina-7-car- bonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclopropil) acetonitrilo	376,4	376

121

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-40	5-amino-N- [(1S,2R)-2- ([ciao- no(ciclopropil)m etil]ami- no)carbonil)cicl ohexil]-1-fenil- 1H-pirazol-4- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(5-Amino-1- fenil-1H- pirazol-4- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	406,4	406
1-41	N-[(1S,2R)-2- ([ciano- (ciclopro- pil)metil]amino} car- bonil)ciclohe- xil]quinolina-6- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 6-carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	R,S-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	376,4	376
1-42	N-[(1S,2R)-2- ([(S)- ciano(ciclo- propil)metil]- amino)carbonil)- ciclohexil]- quinolina-2- carboxamida 1- óxido	A	ácido (1R,2S)- 2- [(1-Oxi- quinolina-2- carbonil)- amino]- ciclohexano- carboxílico	(R)-amino (ciclo- propil) acetonitr ilo	392,4	392

123

Comp#	Nombre del Compuesto	Método	Educto 1	Educto 2	PM	MS
1-43	N-((1S,2R)-2- {[(cianometil)amino]carbo- nil)ciclohex- il}quinolina-2- carboxamida	A	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	Amino- acetonitr- ilo	336,3	336
1-44	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletil]- amino}-carbo- nil)ciclohex- il}quinolina-2- carboxamida	B-1	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinolina- 2-carbonil)- amino]-ci- clohexano- carboxílico	(2S)- 2- Amino-3- fenil- propiona- mida	426,5	426
1-45	N-[(1S,2R)-2- ({[(1S)-1-ciano- 2-feniletil]- amino}-carbo- nil)-ciclohex- il}quinoxaline- 2-carboxamida	B-1	ácido (1R,2S)- 2- [(Quinoxali- na-2-carbo- nil)-amino]- ciclohexano- carboxílico	(2S)- 2- Amino-3- fenil- propiona- mida	427,5	427

Compuesto Tabla 2

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-1	N-[2-({[(1S)-1-ciano-2-(4-nitrofenil)etil]amino}-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida trifluoroacetato	C	471.5	471
2-2	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-metilpropil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	380.489	380
2-3	terc-butil 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano(ciclopropil)-metil]amino}carbonil)-ciclohexil]amino}carbonil)-1H-indol-5-ilcarbamato	A	479.578	479
2-4	N-[(1S,2R)-2-({[(cianometil)-amino]carbonil)-ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	A	354.408	354
2-5	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	B-2	380.446	380
2-6	N-[(1S,2R)-2-({[(S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	394.472	394

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-7	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[(1 <i>S</i>)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	B-2	394.516	394
2-8	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[(1 <i>S</i>)-1-ciano-etil]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	B-2	352.436	352
2-9	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[ciano-(ciclopropil)metil]-amino}-carbonil)-ciclohexil]-1 <i>H</i> -indol-4-carboxamida	A	364.447	364
2-10	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[(cianometil)-amino]-carbonil}ciclohexil)-5-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	A	356.399	356
2-11	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[(1 <i>R</i>)-1-ciano-2-hidroxietil]amino}-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	B-3	368.435	368
2-12	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-({[(<i>S</i>)-ciano-(ciclopropil)metil]amino}-carbonil)ciclohexil]-5-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	B-2	396.463	396

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-13	N-((1S,2R)-2-{[(1-ciano-2-feniletíl)amino]carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida	B-2	430.505	430
2-14	N-((1S,2R)-2-{[(1-ciano-2-feniletíl)amino]carbonil}-ciclohexil)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	444.532	444
2-15	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutíl]amino}carbonil)-ciclohexil]-6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	424.542	424
2-16	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-2-feniletíl]amino}carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	428.533	428
2-17	N-((1S,2R)-2-{[(cianometíl)-amino]-carbonil}ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxamida	A	466.583	466
2-18	N-((1S,2R)-2-{[(cianometíl)-amino]carbonil}-ciclohexil)-1-metil-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida	A	467.567	467

126

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-19	N-((1S,2R)-2-[[(cianometil)-amino]carbonil]-ciclohexil)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-indol-2-carboxamida	A	453.54	453
2-20	alil 2-(((1S,2R)-2-(((ciano-(ciclopropil)-metil]amino)-carbonil)ciclohexil]amino)-carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato	A	463.535	463
2-21	alil 2-(((1S,2R)-2-(((S)-ciano(ciclopropil)metil]-amino}carbonil)ciclohexil]-amino}carbonil)-1H-indol-6-ilcarbamato	A	463.535	463
2-22	N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano-(ciclopropil)metil]-amino)-carbonil)ciclohexil]-4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida	A	424.498	424
2-23	(1R,2S)-N-[ciano(ciclopropil)-metil]-2-[(1H-indol-1-ilacetil)amino]ciclohexano-carboxamida	A	378.473	378
2-24	N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino)-carbonil)ciclohexil]quinolina-2-carboxamida	A	376.458	376

Com #	Nombre del compuesto	Método	PM	M/S
2-25	N-((1S,2R)-2-(((cianometil)-amino)-carbonil)ciclohexil)-1H-indazol-5-carboxamida	A	325.37	325

Compuesto Tabla 3

Com. #	Nombre	Método	PM	MS
3-1	N-[(1S,2R)-2-(((S)-ciano-(ciclopropil)metil]amino)-carbonil)ciclohexil]-6-[(metilsulfonil)amino]-1H-indol-2-carboxamida	A	457.552	457
3-2	N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]amino)-carbonil)ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	412.555	412
3-3	N-[(1S,2R)-2-(((1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino)carbonil)-ciclohexil]-1H-indazol-5-carboxamida	B-2	381.477	381
3-4	N-[(1S,2R)-2-(((1R)-1-ciano-2-(4-hidroxifenil)etil]amino)-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	444.532	444
3-5	N-[(1S,2R)-2-(((1R,2R)-1-ciano-2-hidroxiopropil]-amino)-carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	B-2	382.461	382

Com. #	Nombre	Método	PM	MS
3-6	terc-butyl (3S)-3-ciano-3- {(((1R,2S)-2-{[(1-metil-1H- indol-2-il)carbonil]amino}- ciclohexil)carbonil]amino}- propanoato	B-2	452.552	452
3-7	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1- cianobutil]amino}carbonil)- ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2- carboxamida	B-2	380.489	380
3-8	terc-butyl (4S)-4-ciano-4- {(((1R,2S)-2-{[(1-metil-1H- indol-2-il)carbonil]amino}- ciclohexil)carbonil]amino}- butanoato	B-2	466.579	466
3-9	N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano- 3-metilbutil]amino}carbonil)- ciclohexil]-6-fluoro-1H-indol- 2-carboxamida	B-2	398.479	398
3-10	N-(cianometil)-2-(quinolin-8- ilamino)ciclohexanocarboxamida	D	308.383	308

Compuesto Tabla 4

Comp #	Nombre	Método	PM	MS
4-1	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3- metil-butilcarbamoil)- ciclohexil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico	Ejemplo 10	398.528	398

4-2	[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	501.627	501
4-3	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	515.654	515
4-4	[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-Metil-6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 12	494.632	494
4-5	[(1S,2R)-2-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-Metoxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico	A	369.423	369
4-6	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico	Ejemplo 10	437.565	437

4-7	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido indolizin-2-carboxílico	Ejemplo 10	380.489	380
4-8	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 6-Metil-indolizin-2-carboxílico	Ejemplo 10	394.516	394
4-9	[(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butylcarbamoil)-ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxí-etil)-1H-indol-2-carboxílico	Ejemplo 11	424.542	424

Ejemplos Biológicos

Determinación de la inhibición de Catepsina K, O y S

La actividad inhibitoria de los compuestos hacia la catepsina K, S, L y B se probó a temperatura ambiente en 5 placas blancas opacas de poliestireno de 96-pocillos (Costar). La actividad inhibitoria de la catepsina K se probó como sigue:

Se preincubaron 5 µl de un inhibidor diluido en fosfato sódico 5mM, NaCl 15mM pH 7.4 que contiene DMSO 1% (concentración final: 10-0.0001 µM) durante 10 min con 35 µl de catepsina K humana recombinante (concentración final: 1 nM) diluida en tampón de ensayo (100 mM acetato sódico pH 5.5 que contiene EDTA 5mM y cisteína 20mM). Tras la adición de 10 µl del sustrato fluorogénico Z-Leu-Arg-MCA se diluyó en 15 tampón de ensayo (concentración final: 5 µM), el aumento de

fluorescencia (excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) se midió durante 7.5 min cada 45 seg. La velocidad inicial (RFU/min) se deduce del ajuste lineal de 11 puntos de lectura.

5 La actividad inhibitoria de la catepsina K se probó bajo las mismas condiciones como la actividad inhibitoria de la catepsina K utilizando catepsina B humana de hígado (Calbiochem) a una concentración final de 1 nM.

10 La actividad inhibitoria de la catepsina L se probó bajo las mismas condiciones como la actividad inhibitoria de la catepsina K utilizando catepsina L humana de hígado (Calbiochem) a una concentración final de 3 nM.

15 La actividad inhibitoria de la catepsina S se probó de forma análoga a la actividad inhibitoria de la catepsina K, excepto que el tampón es fosfato potásico 100 mM, EDTA 5mM, DTT 5mM (recién añadido), 0.01% Triton X-100, pH 6.5 y el sustrato fluorogénico fue Z-Val-Val-Arg-MCA (Bachem) (concentración final: 20 µM). Human recombinant catepsin S (Wiederanders et al., *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 745-750)
20 se utilizó a una concentración final de 0.5 nM.

Compuesto	Catepsina K IC ₅₀ (µMol/l)
Ejemplo 1	0.018 µM
Ejemplo 2	0.0454 µM
Ejemplo 4	0.0964 µM
Ejemplo 5	0.0600 µM
Ejemplo 11	0.003 µM

132

Ejemplos de Formulación

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes componentes pueden elaborarse de una forma convencional.

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
Compuesto de fórmula I	10.0 - 100.0 mg
Lactosa	125.0 mg
Almidón de maíz	75.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato magnésico	1.0 mg

5

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

Ejemplo C

Las soluciones Inyectables pueden tener la siguiente

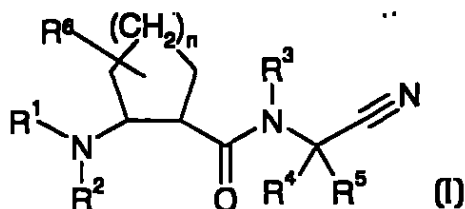
10 composición:

Compuesto de fórmula I	3.0 mg
Gelatina	150.0 mg
Fenol	4.7 mg
Agua para soluciones inyectables	cs 1.0 ml

134

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



en donde

R¹ es heteroarilo, (CR'R'')_m-CO-R^a o -S(O)_p-R^a; en donde:

5 R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

m es cero o uno;

p es uno o dos;

R^a es heteroarilo, heteroarilo-alquilo inferior, o
 10 heteroarilo-alcoxilo inferior en donde el heteroarilo de cada uno de los anteriores compuestos se selecciona del grupo constituido por indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolilo, indazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina, benzotiazolilo, azaindolilo, imidazo[2,1-b]benzotiazolilo y indolizininilo, cada uno opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo inferior

25 R³ es hidrógeno o alquilo inferior

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior.

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, alcóxido inferior-carbonilo-alquilo inferior, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaril-alquilo inferior;

R⁶ es hidrógeno o alquilo; y

n es un número entero de uno a tres;

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

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es (CR'R'')_m-CO-R^a, m es cero y R^a es como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^a es indolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, N-oxo-quinolinilo, N-oxo-isoquinolinilo, pirazolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, benzoimidazotiazolilo, o indolizininilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halo, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcóxido inferior, tioalquilo, NH₂, NH-COO-alquilo inferior, NH-COO-alqueno inferior, NH-SO₂-alquilo inferior, SO₂NH₂, arilo, heterocicli-
loxilo, heterociclilo-alcóxido, y heteroarilo-alcóxido.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^a es 1H-indol-2-ilo, 1-metil-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-5-ilo, quinolina-2-ilo, 6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-ilo, 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-ilo, o 1-(2-Hidroxietil)-1H-indol-2-ilo.

136

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es quinolin-8-ilo.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es hidrógeno.

5 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^3 es hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es hidrógeno.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, alquilo inferior-tioalquilo inferior, cicloalquilo, heteroaril-alquilo inferior, o aril-alquilo inferior.

15 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, o cicloalquilo.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^5 es hidrógeno, iso-butilo, 20 o ciclopropilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde n es dos.

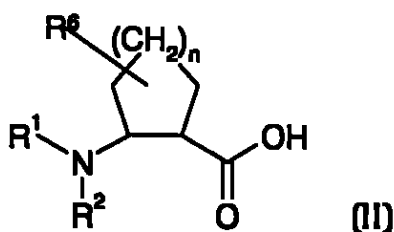
25 14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionadas del grupo constituido por:

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-ciano-3-metilbutil]amino}carbonil)-

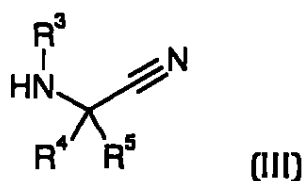
- ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-((1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil)-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([(ciano(ciclopropil)metil)amino]carbonil)-
 5 ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([(ciano(ciclopropil)metil)amino]carbonil)-
 ciclohexil]-1H-indol-5-carboxamida,
 N-[(1S,2R)-2-([(S)-ciano(ciclopropil)metil)amino]-
 carbonil)-ciclohexil]-1-metil-1H-indol-2-carboxamida,
 10 N-[(1S,2R)-2-([(ciano(ciclopropil)metil)amino]carbonil)-
 ciclohexil]quinolina-2-carboxamida,
 N-((1S,2R)-2-([(cianometil)amino]carbonil)ciclohexil)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1H-indol-2-carboxamida,
 [(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-
 15 ciclohexil]-amida del ácido 1-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-1H-indol-2-carboxílico , y
 [(1S,2R)-2-(1-(S)-ciano-3-metil-butilcarbamoil)-
 ciclohexil]-amida del ácido 1-(2-Hidroxi-etil)-1H-indol-2-carboxílico.

- 20 15. Un método para preparar un compuesto con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



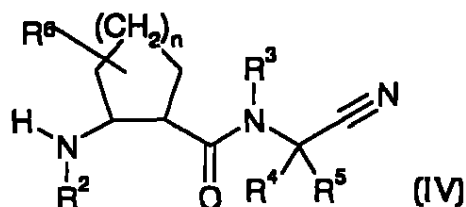
con un compuesto de fórmula (III)



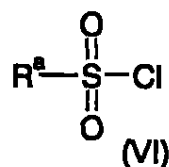
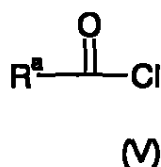
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

o

b) la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



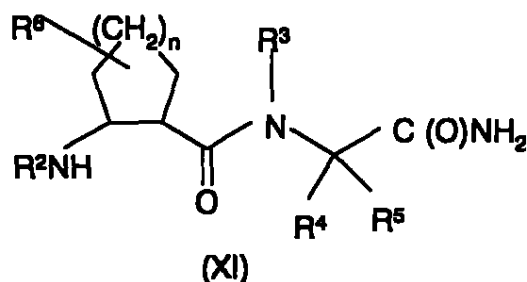
5 con un compuesto de fórmula (V) o (VI)



en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

o

c) tratando un compuesto de fórmula (XI)



10 con un agente deshidratante, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Compuestos con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, cuando se preparan mediante un procedimiento de

acuerdo con la reivindicación 15.

17. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como sustancia terapéutica activa.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como sustancia terapéutica activa para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.

20. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas, que comprende la administración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 a un ser humano o animal.

21. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.

22. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con cisteín proteasas.

23. Los nuevos compuestos, procedimientos y métodos así como la utilización de tales compuestos sustancialmente como se ha descrito hasta aquí.

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-05-12- 262 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

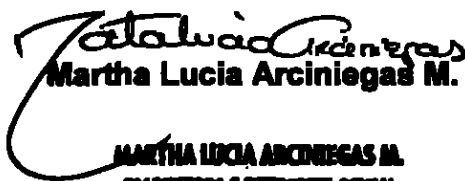
(Convention de La Haya del 5 du Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por M. Tarver
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

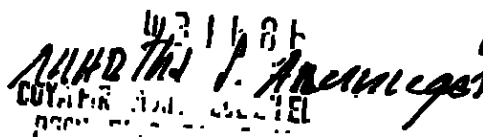
CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 21 de agosto 2002
7. por Asistente Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Bajo el No. 02023594-8
9. Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado,
Estados Unidos de América
10. Firma: ilegible
Patrick O. Hatchett

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.


Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES


COPIA PARA EL
DEPARTAMENTO DE ESTADO
L. 21/08/2002

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO
2004 MAY 14 A 11:20
SECRETARÍA DE RELACIONES
EXTERNA

Autenticación Notarial

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

30 Julio 2002

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA COPIA
AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 9 DE ABRIL, 2002.**

Hay un sello dorado

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

M. TARVER

Funcionario que Certifica

Hoja de Cubierta de Registro

PATENTES UNICAMENTE

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Sírvasse registrar los documentos originales o copias del mismo.

1. Nombre y Dirección de las partes que ceden 1. Tobias Gabriel 2. Nancy Elisabeth Krauss 3. Taraneh Mirzadegan 4. Wylie Solang Palmer 5. David Bernand Smith	2. Nombre y dirección de la (s) parte (s) receptora (s) SYNTEX (U.S.A) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza de la Transferencia: X Cesión Fecha de Ejecución de Cesión <u>(1)-(3) y (5) Abril 4, 2002; (4) Abril 5, 2002</u>	
4. Número (s) de solicitud (es) o número de patente (s) A. Solicitud Patente No (s) Serial USA No. 60/336, 750, registrado B. Patente No (s) Diciembre 4, 2001	
5. Nombre y dirección de la persona a quien debe enviarse la correspondencia: Nombre: ROHAN PERIES Dirección ROCHE BIOSCIENCE DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Número total de solicitudes y patentes <u>UNA</u> 7. Total honorarios (37 CFR 3,41).....\$40.00 ☐ Anexo ☒ Autorizado para que sea cargado a la cuenta del depósito No. <u>18-1700</u> 8. Número Cuenta Depósito <u>18-1700</u>

942

NO USE ESTE ESPACIO			
9. Declaración y firma			
<i>Según mi leal saber y entender, la anterior información es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia auténtica del documento original</i>			
Mona Anand	Reg. 34.537	(fdo)	4 / 9/02
Nombre del Signatario		Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo portada, anexos y documentos (6			

PATENTE

700012034

REEL 012571 SECCION 0054

14

CESION I

POR CUANTO, Nosotros Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan, Wylie Solang Palmer y David Bernard Smith, ("Cedente (s)") cuyas respectivas direcciones están indicadas más adelante, hemos inventado cierto objeto intitulado:

"NITRILOS DE HETEROARIL" (la "Invención")

descrito en la solicitud de patente Serial de USA No. 60/336,760 presentado el 4 de diciembre del 2001, para Patentes de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud")

Y POR CUANTO, Syntex (U.S.A.) LLC, una compañía de Delaware con sede comercial registrada en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntex") desea perfeccionar su derecho a la invención y la (s) Patente (s) de Invención a ser obtenida (s) de allí de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ello;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación, recibo del cual se reconoce por el presente, el (los) Cedente (s) reconoce/ reconocen el interés de Syntex en la invención y en virtud del presente asignan a Syntex para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros allí, todos nuestros derechos, títulos

e intereses, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describió y reivindicó en la solicitud de patente Serial USA No. 60/336,750, o en cualquier solicitud (es) de patente subsecuente (s) registrada(s) bajo 35 U.S.C. § 111 (a) reivindicando beneficio de la mencionada Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119 (e) ó 35 U.S.C § 120 o en cualquier continuación, continuación en parte, solicitud de prosecución continuada, divisional, sustituta, remisión, reexaminación o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud y Patente (s) de Invención a ser propiedad de Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, durante todo el término en el cual dicha (s) Patente (s) de Invención pueda/ puedan ser otorgada (s).

El (los) cedente (s) en virtud del presente acuerda/ acuerdan que tienen todo el derecho para ceder todo el interés aquí asignado y que no han ejecutado, ni ejecutarán ningún acuerdo que entre en conflicto con el presente.

El (los) Cedente (s) posteriormente acuerda/ acuerdan ejecutar y previa solicitud enviar sin morosidad indebida a Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para ejecutar esta cesión y perfeccionar el título a la invención, Solicitud de Patente (s) de Invención y solicitudes que reclamen prioridad de la misma.

El (los) cedente (s) posteriormente acuerdan cooperar y participar en cualquier proceso administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables para Syntex, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y hacer cumplir la protección de patentes en la invención en todos los países, teniendo en cuenta que Syntex reembolse al (los) Cedente (s) por los gastos incurridos por ello por el / los Cedente (s).

Esta cesión entra en vigor a partir de la fecha más temprana de la ejecución de este documento o la fecha de registro acordada por la Oficina de Estados Unidos de Patentes y Marcas para la solicitud de patente Serial USA No. 60/336,750 tal como está indicado en el Recepción de Presentación para la mencionada Solicitud.

He leído y comprendido este documento de Cesión para la mencionada Solicitud y los abajo firmantes acordamos aquí, según se indica más adelante.

Firma	(fdo)	Fecha
	Tobias Gabriel	4/4/02
700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117 U.S.A.		

Firma	(fdo)	Fecha
	Nancy Elisabeth Krauss	4-04-02
1054 Paintbrush Drive, Sunnyvale CA 94086, USA		

(fdo)

Firma	Taraneh Mirzadegan	Fecha
	989 Terrace Drive, Los Altos CA 94024 U.S.A	4-04-02

(fdo)

Firma	Wylie Soland Palmer	Fecha
	280 Easy St. # 102 Mountain View CA 94043 USA	1-5-02

(fdo)

Firma	David Bernard Smith
	218 West 40th Avenue, San Mateo CA 94403 USA

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de California)

Condado de Santa Clara)

El 4 de abril, 2002, ante mí, Iris Weise, Notaria Pública, comparecieron personalmente ante mí, Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan, y David Bernard Smith, presentando suficiente evidencia y reconocieron ser quienes suscribieron este documento y ejecutaron el mismo en su capacidad autorizada y que por su firma en el documento, la (s) persona (s) o la entidad ante quien estas personas actuaron, ejecutaron el documento.

EN FE DE LO CUAL, firmo y coloco el sello oficial

(fdo)

[Hay un sello de IRIS WEISE, Notaria Pública de California]

Comisión # 1288035

Condado de Santa Clara

OPCIONAL

Descripción del Documento Anexo**Título o Tipo de Documento: Cesión I para la Solicitud de Patente de U.S. 60/336, 750****Expediente Abogado R0122A-PRO****Signatarios diferentes a los Anteriormente Mencionados Wylie Solang Palmer****Capacidad (es) Reivindicada (s) por el Signatario****X Individual****El signatario está representando: El mismo****PATENTE****REEL: 012571 SECCION 0057**

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estado de California)
Condado de Santa Clara)

El 5 de abril, 2002, personalmente ante mí, Iris Weise, Notaria Pública compareció Wylie Solang Palmer, presentando suficiente evidencia y reconoció ser quien suscribió este documento y ejecutó el mismo en su capacidad autorizada y que por su firma en el documento, la (s) persona (s) o la entidad ante quien estas personas actuaron, ejecutaron el documento.

EN FE DE LO CUAL, firmo y coloco el sello oficial
(fdo)

[Hay un sello de IRIS WEISE, Notaría Pública de California]
Comisión # 1288035
Condado de Santa Clara

150

_____ OPCIONAL _____

Descripción del Documento Anexo

Título o Tipo de Documento: Cesión I para la Solicitud de Patente de U.S. 60/336, 750
Expediente Abogado R0122A-PRO

Signatarios diferentes a los Anteriormente Mencionados Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mizzadegan y David Bernard Smith

Capacidad (es) Reivindicada (s) por el Signatario

X Individual

El signatario está representando: El mismo

REGISTRADO; 04/09/2002

PATENTE

REEL: 012571 SECCION 0057

152

151

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by M. Tarver

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-first of August, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02023594-8

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett

Patrick O. Hatchett

21091
Columbia - I
152

A 875117

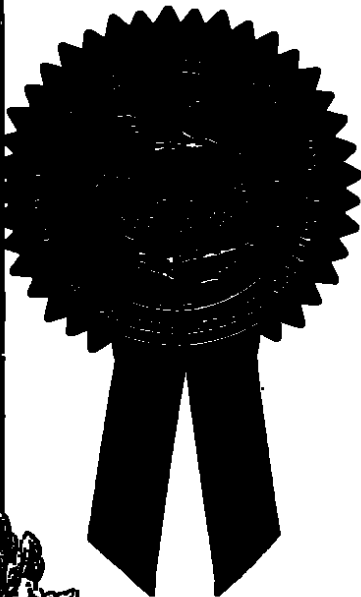
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

July 30, 2002

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 9, 2002.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

M. Tarver

M. TARVER
Certifying Officer

64

153

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

APR 09'02

10:48 No.002 P.02

Form PTO-1000
1-8-02

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Tobias Gabriel
2. Nancy Elisabeth Krause
3. Taraneh Mirzadegan
4. Wylie Solang Palmer
5. David Bernard Smith

2. Name and address of receiving party(ies):

SYNTEX (U.S.A.) LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

(1) - (3) and (5) April 4, 2002; (4) April 5, 2002.

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/336,750, filed December 4, 2001

Attorney Docket No. R0122A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES

Address: ROCHE BIOSCIENCE
PATENT LAW DEPARTMENT M/B A2-250
3401 HILLVIEW AVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (\$7 CFP 9.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Name: Anand Reg. 34,597
Name of Person Signing

Mano Anand
Signature

4/9/02
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (8)

0117202v01

700012034

PATENT
REEL: 012571 FRAME: 0054

15

154

ASSIGNMENT

WHEREAS, We, Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krause, Taraneh Mirzadegan, Wylie Solang Palmer, and David Bernard Smith, ("Assignor(s)") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"HETEROARYL NITRILES" (the "Invention"),

described in patent application U.S. Serial No.60/336,760, filed December 4, 2001, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Syntax (U.S.A.) LLC, a company of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Syntax"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor(s) acknowledge Syntax's interest in the Invention and hereby assign to Syntax for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/336,760, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Syntax, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor(s) hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignor(s) further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Syntax, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignor(s) further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Syntax, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Syntax reimburses Assignor(s) for any expenses incurred therewith by Assignor(s).

136

ASSIGNMENT

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No. 60/336,750, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature T. Gabriel Date 4/4/02
Tobias Gabriel
700 Steiner Street, San Francisco, CA 94117, U.S.A.

Signature Nancy Elisabeth Krauss Date 4-4-02
Nancy Elisabeth Krauss
1054 Paintbrush Drive, Sunnyvale, CA 94086, U.S.A.

Signature Taraneh Mirzadegan Date 4-4-02
Taraneh Mirzadegan
989 Terrace Drive, Los Altos, CA 94024, U.S.A.

Signature Wyllis Bolang Palmer Date 4.5.02
Wyllis Bolang Palmer
280 Easy St - #102, Mountain View, CA 94043, U.S.A.

Signature David Bernard Smith Date 4/4/2002
David Bernard Smith
216 West 40th Avenue, San Mateo, CA 94403, U.S.A.

155

157

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

Santa Clara

US.

On April 4, 2002

before me,

Iris Weiss, Notary Public,

Member and Title of Office (e.g., "Notary Public")

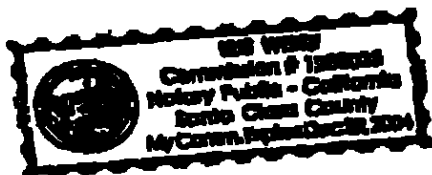
personally appeared Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss,

(Name(s) of Signer(s))

Taraneh Mirsadogyan, and
David Howard Smith

I personally known to me
and proved to me on the basis of satisfactory
evidence

to be the person(s) whose name(s) here
subscribed to the within instrument and
acknowledged to me that he/she/they executed
the same in his/her/their authorized
capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or
the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument.



Please Notary Print Name

WITNESS my hand and official seal.

Iris Weiss
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document
and could prevent fraudulent removal and replacement of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment I for U.S. Patent Application

8/N 60/336,750, Attorney Docket #0122A-PRO

Document Date:

Number of Pages:

Signor(s) Other Than Named Above: Mylie Solang Palmer

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

☒ Individual

☐ Corporate Officer -- Title(s):

☐ Partner ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other:

Signor is Representing: self



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-05-12- 263 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

(Convention de La Haya du 5 Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por P. Swain
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día 21 de agosto 2002
7. por Asistente Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Bajo el No. 02023594-9
9. Sello/timbre
Sello del Departamento de Estado,
Estados Unidos de América
10. Firma: ilegible
Patrick O. Hatchett

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

MINISTERIO DE JUSTICIA
431675
Martha Lucia Arciniegas M.
MARIA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO
2004 MAY 11 11:20
D.C.

Autenticación Notarial

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

01, Agosto 2002

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA COPIA
AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 30 DE ABRIL, 2002.**

Hay un sello dorado

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

M. SWAIN

Funcionario que Certifica

Hoja de Cubierta de Registro

PATENTES UNICAMENTE

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Sirvase registrar los documentos originales o copias del mismo.

1. Nombre y Dirección de la (s) parte (s) que ceden : SYNTEX (U.S.A) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la (s) parte (s) receptora (s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASILEA, SUIZA
3. Naturaleza de la Transferencia: ☒ Cesión II Fecha de Ejecución de Cesión <u>Abril 22, 2002</u>	
4. Número (s) de solicitud (es) o número de patente (s) Expediente Abogado No. R0122A-PRO Si este documento fue presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es _____ A. Solicitud Patente No (s) B. Patente No (s) Serial USA No. 60/336, 750, registrado Diciembre 4, 2001	
5. Nombre y dirección de la persona a quien debe enviarse la correspondencia: Nombre: ROHAN PERIES Dirección ROCHE BIOSCIENCE DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Número total de solicitudes y patentes <u>UNA</u> 7. Total honorarios (37 CFR 3,41).....\$40.00 [X] Autorizado para que sea cargado a la cuenta del depósito No. <u>18-1700</u> 8. Número Cuenta Depósito <u>18-1700</u>

NO USE ESTE ESPACIO		
9. Declaración y firma		
<i>Según mi leal saber y entender, la anterior información es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia auténtica del documento original</i>		
Rohan Peries	Registro No. 35.752	(fdo) 4 /30/02
_____	_____	_____
Nombre del Signatario	Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo portada, anexos y documentos [4]		

PATENTE

700012603

REEL 012642 SECCION 0094

País: _____

Ref Basel No. 21091

CESION II

SYNTEX (U.S.A) LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con sede principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, en virtud del presente cede a:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de Estados Unidos Serial U.S.A No. 60/336,750 presentada el 4 de Diciembre de 2001, llamada:

NITRILOS DE HETEROARIL

por Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan, Wylie Solang Palmer y David Bernard Smith,

así como cualquier solicitud (es) subsecuente (s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cuya (s) solicitud (es) subsecuente (s) reivindica/ reivindican esta solicitud Serial No. 60/336,750 como prioridad. Respecto a la invención y a todas dichas solicitudes de patentes locales y

extranjerías de dicha invención, una cesión de todo el derecho, título e interés de allí para todo el mundo, a favor del Cesionario fue ejecutada el 4 de Abril del 2002 por Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan y David Bernard Smith y el 5 de Abril del 2002, por Wylie Solang Palmer.

La presente cesión es para, pero no está limitada a los siguientes países y por una causa contractual adecuada, recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular de China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cesionario expresamente cede al Cedente el derecho para presentar las correspondientes solicitudes de patentes en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y para reivindicar fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquier solicitud (es) de patente de Estados Unidos cedida por el Cesionario en esta Cesión. El Cesionario acuerda ejecutar cualquier

cesión y escritos adicionales, así como realizar cualquier acto adicional que permita al Cedente gozar de todos los derechos de la presente Cesión.

Palo Alto, California U.S.A.

SYNTEX (U.S.A) LLC

Fecha Abril 22, 2002

Por (fdo)

Nancy M Cohen

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

Estados Unidos de América)

Estado de California) ss

Condado de Santa Clara)

El 22 de abril, 2002, ante mí, Iris Weise, Notaria Pública, compareció personalmente ante mí, Nancy M. Cohen, a quien reconozco como la persona cuyo nombre está suscrito en el documento, y quien reconoció ante mí ser quien ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su firma en el documento la persona o la entidad a nombre de quien la persona actuó, ejecutó el documento.

EN FE DE LO CUAL, firmo y coloco el sello oficial

(fdo)

[Hay un sello de IRIS WEISE, Notaría Pública de California]

Comisión # 1288035

Condado de Santa Clara

REGISTRADO: 04/30/2002

PATENTE

REEL: 012642 SECCION 0096

165

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

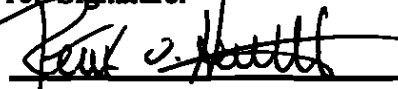
6. the twenty-first of August, 2002

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 02023594-9

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

21091
Columbia - II

167

A 875117

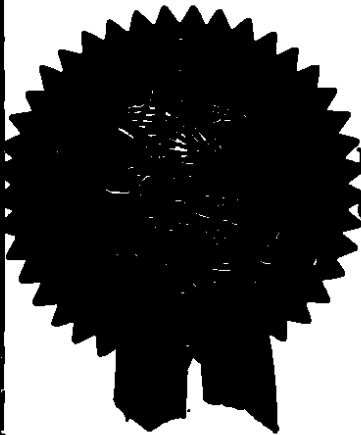
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 01, 2002

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 30, 2002.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. Swain
P. SWAIN
Certifying Officer

15

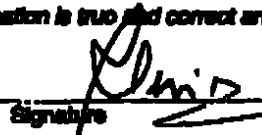
168

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

APR 30'02

12:44 No.001 P.02

Form PTO-1588 1-9-99		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): SYNTEX (U.S.A.) LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 , BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: [X] ASSIGNMENT II Execution Date of Assignment: April 22, 2002			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____ A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 80/336,750, filed December 4, 2001		Attorney Docket No. R0122A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A8-250 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: ONE	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 [X] Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		8. Deposit Account Number: 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. ROHAN PERIES REG. NO. 35,752 Name of Person Signing  Signature 4-30-02 Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]			

#117424 v1

700012803

PATENT
REEL: 012842 FRAME: 0094

170

169

108SCIENCE PAT

ID:6508555322

APR 30'02

12:44 No.001 P.03

Country: _____
Basel Ref No. 21091

ASSIGNMENT II

SYNTEX (U.S.A.) LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grensacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/336,750, filed December 4, 2001, entitled:

HETEROARYL NITRILES

by Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan, Wylie Solang Palmer, and David Bernard Smith,

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/336,750 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on April 4, 2002, by Tobias Gabriel, Nancy Elisabeth Krauss, Taraneh Mirzadegan, and David Bernard Smith, and on April 5, 2002, by Wylie Solang Palmer.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

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

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

Case No. R0122A-FRO
#116149

Page 1 of 2

USBN 60/336,750

PATENT
REEL: 012842 FRAME: 0095

101

170

BIO SCIENCE PAT ID:6508555322

APR 30'02 12:45 No.001 P.04

Ref. 21091

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

SYNTRIX (U.S.A.) LLC

Date: April 22, 2002

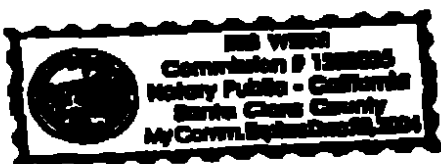
By: Nancy M. Cohen
Nancy M. Cohen
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On April 22, 2002, before me, Iris Weiss, Notary Public, personally appeared Nancy M. Cohen, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal



Iris Weiss

Case No. R0122A-PRO
#116149

Page 2 of 2

USBN 60/336,750

RECORDED: 04/30/2002

PATENT
REEL: 012642 FRAME: 0086

172

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

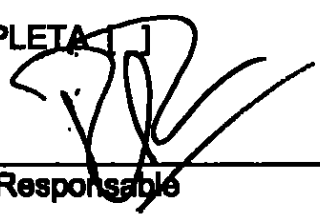
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radiación : 04051615 00000000

Folios: 172

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fecha (AND): 2004-06-02 17:09:29

Conmutador: 3 82 08 40

Trámite : 011 PCT-POTENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Fax: 350 52 20

Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA.
Apoderado(a)
F. HOFFMANN LA ROCHE AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-051615
	Solicitud internacional	PCT/EP02/13221
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	931
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

17 de JUN. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044