



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-85271

21. EXPEDIENTE No.

64. TÍTULO "Inhibidores de la cistein-Proteasa Cathepsina"

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61K

71. SOLICITANTE Merck Frosst Canada & CO. AXYS
Pharmaceuticals, inc

DOMICILIO Kirkland, Quebec, Canada y San Francisco
Estados Unidos de América

74. APODERADO Alicia Lloreda R.

82. BOGOTÁ, D. C., 31 Ago 2004

S.5 9F

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04005271 00000000 Folios: 291
Fecha (IMP): 2004-08-31 16:29:10
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK FROSST CANADA & CO. y AXYS PHARMACEUTICALS, INC. Dirección: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 y 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94010. Nacionalidad o Domicilio: Kirkland, Québec, Canada y San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Canada y Estados Unidos de América. Teléfono: 3284270 Fax: 8089701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3284270 Fax: 8089701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BAYLY, Christopher, I.; BLACK, Cameron; LEGER, Serge; LI, Chun Sing; MCKAY, Dan; MELLON, Christophe; GAUTHIER, Jacques Yves; LAU, Cheuk; THERIEN, Michel; TRUONG, Vouy-Linh; GREEN, Michael, J.; HIRSCHBEIN, Bernard, L.; JANC, James, W.; PALMER, James, T. y BASKARAN, Chitra. Dirección: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1; 180 Kimball, South San Francisco, CA 94080 y 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080. Nacionalidad o Domicilio: Canada y Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US03/08147</u> Fecha: <u>28.02.2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/075838 A2</u> Fecha: <u>18.09.2003</u>			
6 Título (54) " INHIBIDORES DE LA CISTEÍN-PROTEASA CATEPSINA "			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US US	05.03.2002 06.09.2002	60/381,818 60/408,704
9 Comprobante de Pago No. <u>04- 64,971</u> Fecha: <u>Agosto 18 de 2004</u>			

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04005271 00000000 Folios: 291
Fecha (HMY): 2004-08-31 16:20:18
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NTT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,971
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

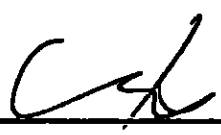
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREN Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721311	18/08/2004	9,6 ,000.00

CONCEPTO

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 529

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTÁNEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACIÓN LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR MERCK FROSST CANADA & CO.

PODER

Dado y firmado el 25 de Abril, 2001

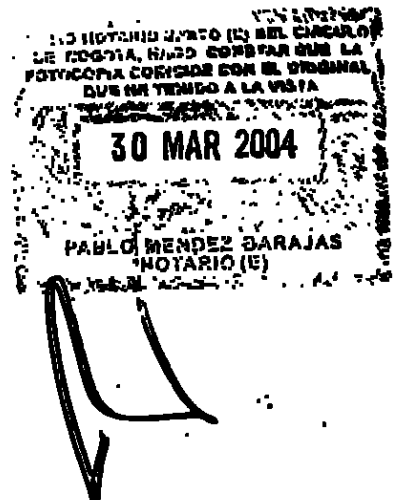
Firmado: Donna L. Margiotto
Administradora, Patentes

CERTIFICACION NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Fecha: Abril 25, 2001

Firmado: BARBARA ANN COZZI

Sello: BARBARA ANN COZZI
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira, Nov. 30, 2003



Sello en altorrelieve del Notario Público de Nueva Jersey, Barbara Ann Cozzi

Barbara Ann Cozzi
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
COMISSION EXPIRA NOV. 30, 2003

7

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. ha sido firmado por **BARBARA ANN COZZI**3. actuando en su condición de **NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY**4. lleva el sello/timbre del **BARBARA ANN COZZI, NOTARIO**

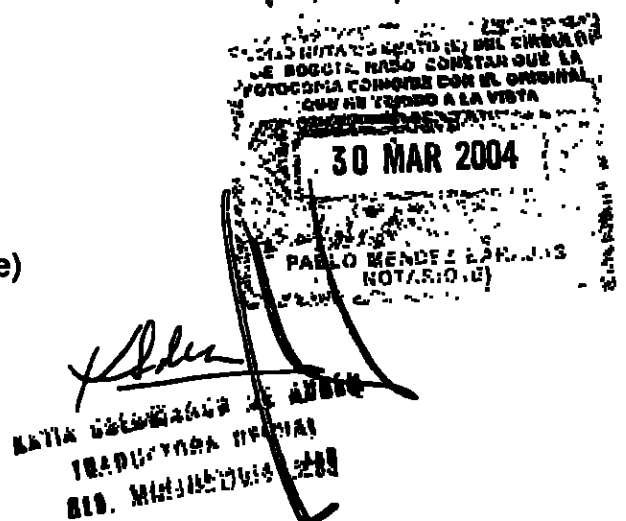
CERTIFICADO

5. En **TRENTON, NUEVA JERSEY**

6. 3 de Mayo, 2001

7. Por: **Peter R. Lawrence, TESORERO DE NUEVA JERSEY**8. No. **A131308**9. Sello/timbre: **Sello del Estado de Illinois**

10. Firma

Firmado: (firma ilegible)
Sello ilegible

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Katia

39 70 17

Salazar

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INICADAS

COMO DOCUMENTO (C) C/L CIRCULO
DE BOGOTA, HAY CONSTANCIA QUE LA
FOTOCOPIA CONCIBE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

60 MAR 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAY 16 936

JEFE DE RELACIONES
SANTO DE BOGOTA D.C.

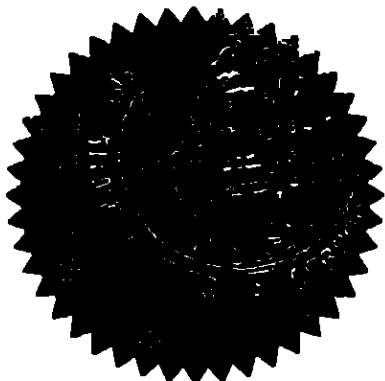
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

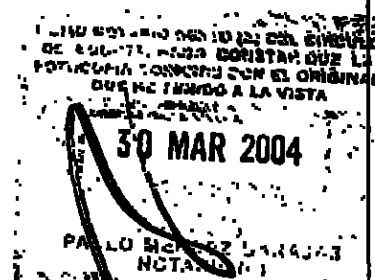
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF MAY 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A131308
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Peter R Lawrance



Los abajo firmados,

Merck Frosst Canada & Co.

Organizada y existente de conformidad con las leyes de Canada

con domicilio en 16711 Trans-Canada HIGHWAY,
KIRKLAND, QUEBEC H9H 3L1, Canada

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 creyeren 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, desistír, 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.

Dado y firmado 25 días de Abril, 2001

The undersigned,

Merck Frosst Canada & Co.

Organized and existing under the laws of Canada

of 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Quebec H9H 3L1, Canada

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 interests; 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, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

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

Given and signed this 25th day of April, 2001.

x Donna L. Margiotta
Donna L. Margiotta, Administrator, Patents

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Rayat
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, Zona Industrial, San José, Costa Rica

8

Expediente No		04085271	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contiene Arte Final

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)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Unión

Hoy 25 de Abril de 2001, compareció
Donna L. Margliotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es el Administrador de Patentes

de Merck Frosst Canada
& Co. la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Kirkland, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de

Condado de Quebec
Estado de 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; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Montreal, Estado
Estado de QUEBEC, con fecha 20 de Nov de 1899
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

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

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

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
State of New Jersey {ss
County of Union

On this 25 day of April , 2001 ,

personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, Donna L. Margliotto, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Administrator, Patentes

of Merck Frosst Canada & Co. the company named within a Corporation organized and existing under the laws of the State of Canada, United States of America, domiciled at the City of Kirkland, County of Quebec, State of

United States of America, 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 Montreal, State of Quebec, under date of November 20, 1899, 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.

x Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2008

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT MC056Y	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional - ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/06147	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28 de febrero de 2003 (28.02.2003)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 05 de marzo de 2002 (05.03.2002)
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US03/06147

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) : A61K 31/275

US CL : 514/519, 528; 558/434, 437, 440

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)

U.S.: 514/519, 528; 558/434, 437, 440

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)

ESTE, STN CAS EN LINEA

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	ALESANDRO VOLONTERIOet al. Solution/solid-phase Synthesis of Partially Modified retro-[NHCH (CF3)] –peptidyl Hydroxamates— Tetrahedron Letters. 2001, vol. 42, páginas 3141-3144	1-28

☐ 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

20 de enero de 2004 (20.01.2004)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27 de mayo de 2004

Nombre y dirección de correo de ISA/US
Correo Stop PCT, Attn: ISA/US
Comisionado de Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Fascimil No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

KAMAL Saeed, Ph. D.,

Tel No. (703) 308-0196

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT MC036Y	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/06147	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.2003)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05 March 2002 (05.03.2002)
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO.		

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

This international search report consists of a total of 2 sheets.



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

1. Basis of the Report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

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

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

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



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/06147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/275

US CL : 514/519, 528; 558/434, 437, 440

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)

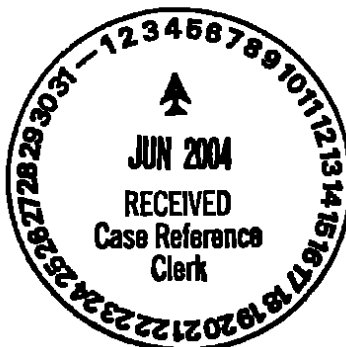
U.S. : 514/519, 528; 558/434, 437, 440

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 practicable, search terms used)
EAST, STN CAS ON LINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
2.1 A	ALESANDRO VOLONTERIO et al. Solution/solid-phase Synthesis of Partially Modified retro -[NHCH(CF ₃)]-peptidyl Hydroxamates — Tetrahedron Letters. 2001, Vol. 42, pages 3141-3144.	1-28



☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2004 (20.01.2004)

Date of mailing of the international search report

27 MAY 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized official

Ramit Saeed, Ph.D.

Telephone No. (703) 308 0196

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/075836 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61 K

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/06147

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Febrero de 2003
(28.02.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/361,818 5 de marzo de 2002 (05.03.2002) US
60/408,704 6 de septiembre de 2002 (06.09.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). AXYS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94010 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BAYLY, Christopher, I. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BLACK, Cameron, [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LEGER, Serge [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LI, Chun Sing [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). MCKAY, Dan [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). MELLON, Christophe [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GAUTHIER, Jacques Yves [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LAU, Chenk [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). THERIEN, Michel [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). TRUONG,

Vouy-Linh [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GREEN, Michael, J. [US/US]; 180 Kimball, South San Francisco, CA 94080 (US). HIRSCHBEIN, Bernard, L. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US). JANC, James, W. [US/US]; 180 Kimball, Way, South San Francisco, CA 94080 (US). PALMER, James, T. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US). BASKARAN, Chitra [IN/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US).

(74) Agente: WALLINGER, Nicole, M.; MERCK & CO. INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(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, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado cuando se reciba ese reporte

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

(54) Título: INHIBIDORES DE LA CISTEÍN-PROTEASA CATEPSINA

(57) Resumen: Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos que son inhibidores de cisteín-proteasa, incluyendo pero sin limitación, inhibidores de catepsinas K, L, S y B. Estos compuestos son útiles para tratar enfermedades en las que está indicada la inhibición de la resorción ósea, tales como la osteoporosis.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/075836 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K

(21) International Application Number: PCT/US03/06147

(22) International Filing Date: 28 February 2003 (28.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/361,818 5 March 2002 (05.03.2002) US
60/408,704 6 September 2002 (06.09.2002) US

(71) Applicants (*for all designated States except US*):
MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). ANYS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94010 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BAYLY, Christopher, I. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BLACK, Cameron [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LEGER, Serge [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LI, Chun Sing [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). MCKAY, Dan [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). MELLON, Christophe [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GAUTHIER, Jacques Yves [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LAU, Cheuk [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). THERIEN, Michel [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). TRUONG,

Vouy-Linh [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GREEN, Michael, J. [US/US]; 180 Kimball, South San Francisco, CA 94080 (US). HIRSCHBEIN, Bernard, L. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US). JANC, James, W. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US). PALMER, James, T. [US/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US). BASKARAN, Chitra [IN/US]; 180 Kimball Way, South San Francisco, CA 94080 (US).

(74) Agent: WALLINGER, Nicole, M.; MIERCK & CO., INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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: CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS

(57) Abstract: This invention relates to a novel class of compounds which are cysteine protease inhibitors, including but not limited to, inhibitors of cathepsins K, L, S and B. These compounds are useful for treating diseases in which inhibition of bone resorption is indicated, such as osteoporosis.



WO 03/075836 A2

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

15

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT MC056Y	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/06147	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28 de febrero de 2003 (28.02.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05 de marzo de 2002 (05.03.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 IPC(7): A61K 31/275 y US CL.:514/519, 528; 558/434, 437, 440		
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO.		
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>3</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 _____ páginas. 3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - 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) con 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 25 de septiembre de 2003 (25.09.2003)	Fecha de terminación de este reporte 13 de junio de 2004 (13.06.2004)	
Nombre y dirección de IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Funcionario autorizado Kamal Saeed, Ph. D., Teléfono No.(571) 272 0705	

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
Páginas 1-226 , según se presentaron originalmente
Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☒ las reivindicaciones:
Páginas 227-281 , según se presentaron originalmente
Páginas NINGUNA , según se extendieron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19
Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ los dibujos:
Páginas NINGUNA , según se presentaron originalmente
Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de
- ☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:
Páginas NINGUNA , según se presentaron originalmente
Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda
Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

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 NINGUNA
- ☒ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA
- ☒ los dibujos, páginas/fig-NINGUNA

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)):

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "registradas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Norma 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

17

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. 17 PCT/US03/06147																																
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 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 35%; vertical-align: top;"> Novedad (N) </td> <td style="width: 35%; vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="width: 20%; vertical-align: top;"> <u>1-28</u> </td> <td style="width: 10%; vertical-align: top;"> SI </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>NINGUNA</u> </td> <td style="vertical-align: top;"> NO </td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Nivel inventivo (IS) </td> <td style="vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>1-28</u> </td> <td style="vertical-align: top;"> SI </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>NINGUNA</u> </td> <td style="vertical-align: top;"> NO </td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="height: 10px;"></td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Aplicabilidad industrial (IA) </td> <td style="vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>1-28</u> </td> <td style="vertical-align: top;"> SI </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="vertical-align: top;"> Reivindicaciones </td> <td style="vertical-align: top;"> <u>NINGUNA</u> </td> <td style="vertical-align: top;"> NO </td> </tr> </table>		Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI		Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO					Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI		Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO					Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI		Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO
Novedad (N)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI																														
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO																														
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI																														
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO																														
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	<u>1-28</u>	SI																														
	Reivindicaciones	<u>NINGUNA</u>	NO																														
2. citas y explicaciones La invención se refiere a derivados Ciano que son útiles como inhibidores de la proteasa ystine . El arte anterior más cercano del expediente, es ALESANDRO VOLENTERIO et al. Las reivindicaciones 1-28 cumplen los criterios expuestos en el Artículo 33(2) -(4) del PCT, debido a que el arte anterior no enseña o sugiere bastantes derivados ciano como los descritos en esta solicitud.																																	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT MC056Y	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/06147	International filing date (day/month/year) 28 February 2003 (28.02.2003)	Priority date (day/month/year) 05 March 2002 (05.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/273 and US Cl.: 514/519, 528; 558/434, 437, 440		
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement. VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 25 September 2003 (25.09.2003)	Date of completion of this report 13 June 2004 (13.06.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer:  Kamal Seed, Ph.D., Telephone No. (571) 272 0705	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-226 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 227-281 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings:
pages NONE as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

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 international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 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 printed 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 NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* 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).

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

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>1-28</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-28</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-28</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The invention relates to cyano derivatives that are useful as ystine protease inhibitors. The closest prior art of record, is to ALESANDRO VOLENTERIO et al. Claims 1-28 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4), because the prior art do not teach or fairly suggest the cyanoderivatives as described in this application.

INHIBIDORES DE LA CISTEÍN-PROTEASA CATEPSINA**5 RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA DESCRIPCIÓN**

- Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos que son inhibidores de cisteín-proteasa, incluyendo pero sin limitación, inhibidores de catepsinas K, L, S y
- 10 B. Estos compuestos son útiles para tratar enfermedades en las que está indicada la inhibición de la resorción ósea, tales como la osteoporosis.

INHIBIDORES DE LA CISTEÍN-PROTEASA CATEPSINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 Diversos trastornos en seres humanos y otros mamíferos implican o están asociados con la resorción ósea anormal. Tales trastornos incluyen, pero no están limitados a, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal de la renovación ósea, enfermedad periodontal, pérdida de los dientes, fracturas de hueso, artritis reumatoide, artrosis, 10 osteólisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple. Una de las más comunes de estas afecciones es la osteoporosis, que se manifiesta de forma más frecuente en mujeres postmenopáusicas. La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por pérdida de masa ósea y deterioro microarquitectónico del 15 tejido óseo, con un aumento consiguiente de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a fracturas. Las fracturas osteoporóticas constituyen una causa principal de morbilidad y mortalidad en la población de mayor edad. El 50% de las mujeres y un tercio de los hombres experimentarán una fractura osteoporótica. Una gran parte de la población de mayor edad ya tiene poca densidad ósea y un alto riesgo de fracturas. 20 Existe una significativa necesidad de prevenir y tratar la osteoporosis y otras afecciones asociadas con la resorción ósea. Como la osteoporosis así como otras afecciones asociadas con pérdida ósea son generalmente afecciones crónicas, se cree que la terapia apropiada requerirá típicamente tratamiento crónico.

- La osteoporosis se caracteriza por pérdida progresiva de la arquitectura ósea y 25 mineralización que conduce a la pérdida de la fuerza ósea y a un aumento del porcentaje de fracturas. El esqueleto constantemente se está remodelando mediante un equilibrio entre los osteoblastos que establecen nuevos huesos y los osteoclastos que rompen o reabsorben el hueso. En algunos estados de enfermedad y avanzada edad, el equilibrio entre la formación y la resorción ósea se altera; el hueso se elimina a una 30 velocidad más rápida. Tal desequilibrio prolongado de la reabsorción sobre la formación da lugar a una estructura ósea más débil y a un mayor riesgo de fracturas.

La resorción ósea se realiza principalmente por parte de los osteoclastos, que son células gigantes multinucleares. Los osteoclastos reabsorben el hueso formando una unión celular inicial con el tejido óseo, seguido de la formación de un

compartimento extracelular o lagunas. Las lagunas se mantienen a un pH bajo mediante una bomba de protones-ATP. El medio acidificado en las lagunas permite la desmineralización inicial del hueso seguido de la degradación de las proteínas o colágeno por parte de proteasas tales como cisteín-proteasas. Véase Delaisse, J. M. y col., 1980, *Biochem J* 192:365-368; Delaisse, J. y col., 1984, *Biochem Biophys Res Commun*:441-447; Delaisse, J. M. y col., 1987, *Bone* 8:305-313, que se incorporan, por lo tanto, como referencia en su totalidad. El colágeno constituye el 95% de la matriz orgánica ósea. Por lo tanto, las proteasas implicadas en la degradación del colágeno son un componente esencial de la renovación ósea, y como consecuencia, el desarrollo y la progresión de la osteoporosis.

Las catepsinas pertenecen a la superfamilia papaína de cisteín-proteasas. Estas proteasas funcionan en la degradación fisiológica así como patológica normal del tejido conectivo. Las catepsinas desempeñan un papel importante en la degradación proteica intracelular, renovación y remodelación. Hasta la fecha, el número de catepsinas se ha identificado y secuenciado a partir de varias fuentes. Estas catepsinas se encuentran en la naturaleza en una amplia diversidad de tejidos. Por ejemplo, las catepsinas B, F, H, L, K, S, W, y Z se han clonado. La catepsina K (que también se conoce por la abreviatura cat K) también se conoce como catepsina O y catepsina O2. Véase la Solicitud PCT WO 96/13523, Khepri Pharmaceuticals, Inc., publicada el 9 de mayo de 1996, que se incorpora, por lo tanto, como referencia en su totalidad. La catepsina L está implicada en la proteólisis así como en diversos estados de enfermedad, incluyendo pero sin limitación, metástasis de melanomas. La catepsina S está implicada en la enfermedad de Alzheimer y en ciertos trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitación, diabetes de comienzo en la juventud, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto; enfermedades alérgicas, incluyendo, pero sin limitación, asma; y repuestas inmunes alogénicas, incluyendo, pero sin limitación, rechazo a transplantes de órganos o a injertos de tejido. El aumento de los niveles de catepsina B y la redistribución de la enzima se encuentran en tumores, lo que sugiere un papel en la invasión tumoral y metástasis. Además, la actividad aberrante de la capsina B está implicada en estados de enfermedad tales como artritis reumatoide, artrosis, infección por *Pneumocystis carinii*, pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias y trastornos óseos y de las articulaciones.

Se sabe que los inhibidores de la cisteín-proteasa tales como E-64 (*trans*-

epoxisuccinil-L-leucilamida-(4-guanidino) butano) son eficaces en la inhibición de la resorción ósea. Véase Delaisse, J. M. y col., 1987, *Bone* 8:305-313, que se incorpora, por lo tanto, como referencia en su totalidad. Recientemente se clonó la catepsina K y se descubrió específicamente expresada en los osteoclastos, véase Tezuka, K. y col.,
5 1994, *J Biol Chem* 269:1106-1109; Shi, G. P. y col., 1995, *FEBS Lett* 357:129-134; Bromme, D. y Okamoto, K., 1995, *Biol Chem Hoppe Seyler* 376:379-384; Bromme, D. y col., 1996, *J Biol Chem* 271:2126-2132; Drake, F. H. y col., 1996, *J Biol Chem* 271:12511-12516, que, por lo tanto, se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Junto con la clonación, el trastorno recesivo autosómico,
10 picnodisostosis, caracterizado por un fenotipo osteopetrótico con un aumento de la resorción ósea, se localizó en mutaciones presentes en el gen de la catepsina K. Hasta la fecha, se sabe que todas las mutaciones identificadas en el gen de la catepsina K dan lugar a una proteína inactiva. Véase Gelb, B. D. y col. 1996, *Science* 273:1236-1238; Johnson, M. R. y col., 1996, *Genome Res* 6:1050-1055, que se incorpora, por lo
15 tanto, como referencia en su totalidad. Por lo tanto, parece que la catepsina K está implicada en la resorción ósea mediada por osteoclastos.

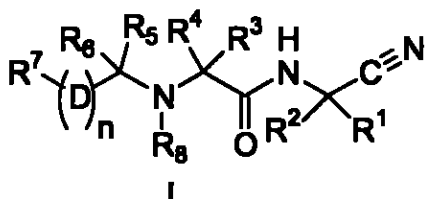
La catepsina K se sintetiza como una pre-pro enzima de 37 kDa, que se localiza en el compartimento lisosomal y donde presumiblemente se autoactiva para dar la enzima madura de 27 kDa a un pH bajo. Véase McQueney, M. S. y col., 1997,
20 *J Biol Chem* 272:13955-13960; Littlewood-Evans, A. y col., 1997, *Bone* 20:81-86, que, por lo tanto, se incorporan como referencia en su totalidad. La catepsina K es la más cercana con relación a la catepsina S que tiene el 56% de la identidad de la secuencia en el nivel del aminoácido. La especificidad del sustrato S₂P₂ de la catepsina K es similar a la de la catepsina S con preferencia en las posiciones P1 y P2
25 para el residuo cargado positivamente tal como arginina, y un residuo hidrófobo tal como fenilalanina o leucina, respectivamente. Véase Bromme, D. y col., 1996, *J Biol Chem* 271: 2126-2132; Bossard, M. J. y col., 1996, *J Biol Chem* 271:12517-12524, que, por lo tanto, se incorporan como referencia en su totalidad. La catepsina K está activa en un intervalo ancho de pH con actividad significativa entra pH 4-8,
30 permitiendo, de esta forma una buena actividad catalítica en las lagunas de reabsorción de los osteoclastos donde el pH es de aproximadamente 4-5.

El principal colágeno, colágeno humano de tipo I, en el hueso es un buen sustrato para la catepsina K. Véase Kafienah, W., y col., 1998, *Biochem J* 331:727-732, que se incorpora, por lo tanto, como referencia en su totalidad. Los experimentos
35 *in vitro* que usan oligonucleótidos antisentido para catepsina K, han mostrado una

disminución de la resorción ósea *in vitro*, que probablemente es debida a una reducción en la traducción del ARNm de catepsina K. Véase Inui, T., y col., 1997, *J Biol Chem* 272:8109-8112, que se incorpora, por lo tanto, como referencia en su totalidad. Se ha resuelto la estructura de cristal de la catepsina K. Véase McGrath, M. E., y col., 1997, *Nat Struct Biol* 4:105-109; Zhao, B., y col., 1997, *Nat Struct Biol* 4: 109-11, que se incorporan, por lo tanto, como referencia en su totalidad. Además, se han desarrollado inhibidores basados en péptidos selectivos de la catepsina K. Véase Bromme, D., y col., 1996, *Biochem J* 315:85-89; Thompson, S. K., y col., 1997, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:14249-14254, que se incorporan, por lo tanto, como referencia en su totalidad. Por lo tanto, los inhibidores de la catepsina K pueden reducir la resorción ósea. Tales inhibidores serán útiles en el tratamiento de trastornos que implican resorción ósea, tales como osteoporosis.

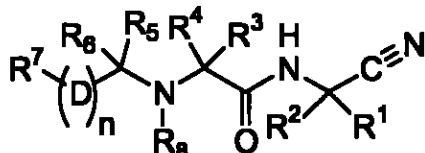
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son capaces de tratar y/o prevenir afecciones o patologías dependientes de catepsina en un mamífero en necesidad de los mismos. Una realización de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de Fórmula I, y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables de los mismos:



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula química:



en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C₃₋₆, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos

sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi o ceto;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C_{3-6} , -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi o ceto;

o R^1 y R^2 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo, haloalquilo, o halo;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C_{3-6} o de uno a seis halo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C_{3-6} o de uno a seis halo;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C_{3-8} , anillo C_{5-8} cicloalquenilo, o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi o ceto;

R^5 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con halo 1-6;

R^6 es arilo, heteroarilo, haloalquilo C_{1-6} , arilalquilo o heteroarilalquilo, donde dichos grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -N (R¹⁰) (R¹¹), ciano, o arilo que está opcionalmente sustituido con -SO₂R¹²;

cada D es independientemente alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquinilo C_{2-3} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo donde cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, están opcionalmente sustituidos sobre el átomo de carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo, halo, ceto, alcoxi, $-SR^9$, $-SR^{12}$, $-OR^9$, $-OR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $-SO_2R^9$, o $-SO_2R^{10}$;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquiloxi C_{1-6} , halo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)OSi[CH(CH_3)_2]_3$, $-OR^9$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^a)(R^b)$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(R^{10})(R^{11})OH$, $-SR^{12}$, $-SR^9$, $-R^{10}SR^9$, $-R^9$, $-C(R^9)_3$, $-C(R^{10})(R^{11})N(R^9)_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$, $-SO_2R^{12}$, $-SO(R^{12})$, $-SO_2R^9$, $-SO_mN(R^c)(R^d)$, $-SO_mCH(R^{10})(R^{11})$, $-SO_2N(R^{10})C(O)(R^{12})$, $-SO_2(R^{10})C(O)N(R^{12})_2$, $-OSO_2R^{10}$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10})(R^9)$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-N(R^{10})C(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{10})SO_2(R^{10})$, $-C(R^{10})(R^{11})NR^{10}C(R^{10})(R^{11})R^9$, $-C(R^{10})(R^{11})N(R^{10})R^9$, $-C(R^{10})(R^{11})N(R^{10})(R^{11})$, $-C(R^{10})(R^{11})SC(R^{10})(R^{11})(R^9)$, $R^{10}S-$, $-C(R^a)(R^b)NR^aC(R^a)(R^b)(R^9)$, $-C(R^a)(R^b)N(R^a)(R^b)$, $-C(R^a)(R^b)C(R^a)(R^b)N(R^a)(R^b)$, $-C(O)C(R^a)(R^b)N(R^a)(R^b)$, $-C(R^a)(R^b)N(R^a)C(O)R^9$, $-C(O)C(R^a)(R^b)S(R^a)$, $C(R^a)(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$, $-B(OH)_2$, $-OCH_2O-$ o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo; donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, ceto, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, $-OR^9$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHS(O)_2R^8$, $-R^9SO_2R^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-SO(R^{12})$, $-SR^{12}$, $-SR^9$, $-SO_mN(R^c)(R^d)$, $-SO_mN(R^{10})C(O)(R^{12})$, $-C(R^{10})(R^{11})N(R^{10})(R^{11})$, $-C(R^{10})(R^{11})OH$, $-COOH$, $-C(R^a)(R^b)C(O)N(R^a)(R^b)$, $-C(O)(R^a)(R^b)$, $-N(R^{10})C(R^{10})(R^{11})(R^9)$, $-N(R^{10})CO(R^9)$, $-NH(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)OR^{10}$, $-Si(CH_3)_3$, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o R^4 y R^8 pueden tomarse junto con cualquiera de los átomos a los que pueden estar unidos para formar un sistema de anillos heterociclilo de 4-10 miembros donde dicho sistema de anillos, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxilo, ceto, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ o $-N(R^{10})_2$;

R^9 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, arilo, aril-alquilo (C_{1-4}), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo (C_{1-4}) y heterociclil-alquilo (C_{1-4}) donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi o $-SO_2R^{12}$;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi, ciano, -NR¹⁰ o -SR¹⁰;

R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, -O (alquil C₁₋₆), hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, donde dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, alcoxi, hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos o los que están entre ellos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o un anillo C₃₋₈ heterociclilo donde dicho sistema de anillos de 3-8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -OR⁹;

R^d es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -OR⁹;

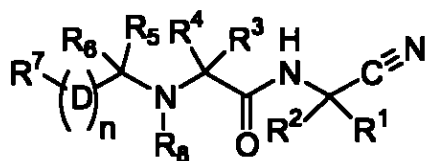
o R^c y R^d pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos o los que están entre ellos para formar un anillo C₃₋₈ heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

n se selecciona independientemente entre un número entero de cero a tres; cada m se selecciona independientemente entre un número entero de cero a dos;

y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula química:

25



donde R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C₃₋₆, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C₃₋₆, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi o ceto;

o R¹ y R² pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, haloalquilo o halo;

20 **R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C₃₋₆ o de uno a seis halo;**

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C₃₋₆ o de uno a seis halo;

o R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈, un anillo cicloalquenilo C₅₋₈, o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

30 **R⁵ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6;**

R⁶ es arilo, heteroarilo, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde dichos grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo están opcionalmente

sustituídos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -N (R¹⁰) (R¹¹), ciano o arilo que está opcionalmente sustituido con -SO₂R¹²;

- 5 cada D es independientemente alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, están opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆,
 10 haloalquilo, halo, ceto, alcoxi, -SR⁹, -SR¹², -OR⁹, -OR¹², N (R¹²)₂, -SO₂R⁹, o -SO₂R¹⁰;

- R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, -C (O)OR¹⁰, -C (O)OSi[CH (CH₃)₂]₃, -OR⁹, -OR¹⁰, -C (O)R¹⁰, -R¹⁰C (O)R⁹, -C (O)R⁹, -C (O)N (R^a) (R^b), -C (O)N (R¹²) (R¹²), -C (O)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)OH, -SR¹², -SR⁹, -R¹⁰SR⁹, -R⁹, -C (R⁹)₃, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R⁹)₂, -NR¹⁰C (O)NR¹⁰S (O)₂R⁹, -SO₂R¹², -SO (R¹²), -SO₂R⁹, -SO_mN (R^c) (R^d), -SO_mCH (R¹⁰) (R¹¹), -SO₂N (R¹⁰)C (O) (R¹²), -SO₂ (R¹⁰)C (O)N (R¹²)₂, -OSO₂R¹⁰, -N (R¹⁰) (R¹¹), -N (R¹⁰)C (O)N (R¹⁰) (R⁹), -N (R¹⁰)C (O)R⁹, -N (R¹⁰)C (O)R¹⁰, -N (R¹⁰)C (O)OR¹⁰, -N (R¹⁰)SO₂ (R¹⁰), -C (R¹⁰) (R¹¹)NR¹⁰C (R¹⁰) (R¹¹)R⁹, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰)R⁹, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)SC (R¹⁰) (R¹¹) (R⁹), R¹⁰S-, -C (R^a) (R^b)NR^aC (R^a) (R^b) (R⁹), -C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (R^a) (R^b)C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (O)C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (R^a) (R^b)N (R^a)C (O)R⁹, -C (O)C (R^a) (R^b)S (R^a), C (R^a) (R^b)C (O)N (R^a) (R^b), -B (OH)₂, -OCH₂O-
 25 o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo; donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, ceto, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, -OR⁹, -NO₂, -NH₂, -NHS (O)₂R⁸, -R⁹SO₂R¹², -SO₂R¹², -SO (R¹²), -SR¹², -SR⁹, -SO_mN (R^c) (R^d), -SO_mN (R¹⁰)C (O) (R¹²), -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)OH, -COOH, -C (R^a) (R^b)C (O)N (R^a) (R^b), -C (O) (R^a) (R^b), -N (R¹⁰)C (R¹⁰) (R¹¹) (R⁹), -N (R¹⁰)CO (R⁹), -NH (CH₂)₂OH, -NHC (O)OR¹⁰, -Si (CH₃)₃, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- o R⁴ y R⁸ pueden tomarse junto con cualquiera de los átomos a los que están
 35 unidos o los que están entre ellos para formar un sistema de anillos heterociclilo de 4-

10 miembros donde dicho sistema de anillos, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, ceto, -OR¹⁰, -SR¹⁰ o -N(R¹⁰)₂;

5 R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, arilo, arilo (C₁₋₄) alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo (C₁₋₄) y heterociclil-alquilo (C₁₋₄) donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi o -SO₂R¹²;

10 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi, ciano, -NR¹⁰ o -SR¹⁰;

15 R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, -O (alquil C₁₋₆), hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, donde dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

20 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, alcoxilo, hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo, donde dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

25 o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos o los que están entre ellos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o un anillo C₃₋₈ heterociclilo donde dicho sistema de anillos de 3-8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo;

30 R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -OR⁹;

R^d es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -OR⁹;

35 o R^c y R^d pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos o los que están entre ellos para formar un anillo heterociclilo C₃₋₈ que está

opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi o ceto;

n se selecciona independientemente entre un número entero de uno a tres;

5 cada m se selecciona independientemente entre un número entero de cero a dos;

y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la invención, cada uno de R¹ y R² es hidrógeno. En otra realización de la invención, R¹ y R², cuando están sobre el mismo átomo de carbono, 10 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillos cicloalquilo de 3-8 miembros donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo y halo. Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Una realización preferida es cuando se forma 15 ciclopropilo.

En otra realización de la invención, R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillos heterociclilo de 3-8 miembros donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo o haloalquilo. Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse 20 incluyen piperidinilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo.

En una realización de la invención, cada uno de R³ y R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o H. En una realización más de la invención R³ es isobutilo o *n*-propilo y R⁴ es H, más preferiblemente R³ es *n*-propilo.

En una realización más, R³ es alquilo C₁₋₆ donde dicho alquilo está sustituido 25 con cicloalquilo C₃₋₆ o halo. Preferiblemente, R³ es 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2,2-dicloroetilo y R⁴ es hidrógeno. Más preferiblemente R³ es 2-fluoro-2-metilpropilo.

En otra realización de la invención, R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de 30 carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₈, un anillo cicloalquenilo C₅₋₈ cicloalquenilo o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxí, alcoxi o ceto. Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse incluyen, pero sin limitación a los 35 siguientes, teniendo en mente que el heterociclo está opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En una clase de la realización se forma ciclohexilo.

En una realización de la invención, R⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6 y
 5 R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6. En otra realización de la invención, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6. En una realización más, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido con flúor 1-6. En una realización más, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor 3. En otra realización, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es trifluorometilo o 3,3,3,2,2-pentafluoroetilo, más preferiblemente
 10 R⁶ es trifluorometilo.

En otra realización de la invención, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es arilo o heteroarilo, donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo o -SO₂R¹².

En otra realización de esta invención, R¹ y R² tomados junto con el átomo de
 15 carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más preferiblemente ciclopropilo; R³ es n-propilo, isobutilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2,2-dicloroetilo; R⁴ y R⁵ son hidrógeno; y R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6; preferiblemente R⁶ es
 20 alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor 3; más preferiblemente, R⁶ es trifluorometilo o 3,3,3,2,2-pentafluoroetilo, aún más preferiblemente trifluorometilo. Dentro de esta realización, una realización particular es aquella en la que n es 1. Otra realización particularmente preferida es aquella en la que n es 2. Aún otras realizaciones particularmente preferidas son aquellas en las que n es 3. Preferiblemente, n es 1
 25 donde D es heteroarilo que está opcionalmente sustituido con halo o fenilo que está sustituido con hidroxialquilo, -COR¹⁰ (donde R¹⁰ es alquilo C₁₋₆) o -SO₂R¹² o D es fenilo que está opcionalmente sustituido con halo, -CONR^aR^b (donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo o alcoxi C₁₋₆ o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo donde
 30 dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo), -SO₂R¹² (donde R¹² es alquilo C₁₋₆), -COOR¹⁰, alquinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquenoil sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, -OR⁹ (donde R⁹ es aril), -OR¹⁰, -CR¹⁰R¹¹SC¹⁰R¹¹R⁹ (donde R⁹ es aril), -CH₂S (aril), ciano, -COR⁹ o heteroarilo.

35 Preferiblemente, n es 2 y cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la

- posición 4 del primer anillo fenilo (fenilo unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) y además donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxí, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi o $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}) y el segundo
- 5 fenilo está adicionalmente sustituido con R^7 . Más preferiblemente, cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo y el segundo fenilo está opcionalmente sustituido con R^7 que se encuentra en la posición 4 del anillo fenilo y es $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxí o halo), $-SO_2NR^cR^d$ (donde R^c y R^d son independientemente
- 10 hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclil), $-SR^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-SOR^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-NHCOR^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}), $-NR^{10}R^{11}$ (donde R^{10} y R^{11} son alquilo C_{1-6}), $-SO_2NHCOR^{10}$, heteroarilo, halo, $-COOR^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}), $-OR^9$ (donde R^9 es hidrógeno o aril), $-OR^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}),
- 15 arilo sustituido con $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), ciano, haloalquilo, $-C(R^{10})(R^{11})OH$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^{10}$ y halo, COR^9 (donde R^9 es aril), $-COR^{10}$ o $-NHSO_2R^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) y además el segundo anillo fenilo está opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado entre alquilo C_{1-6} , $-CHO$, $-COOR^{10}$, $-COR^{10}$, $-NHCOR^{10}$, halo, haloalquilo, $-OR^{10}$ (donde
- 20 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo), $-SO_2NH_2$, $-NHCOR^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}), o $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}).

- Más preferiblemente, el segundo fenilo está sustituido con R^7 en la posición 4 donde R^7 es $-SOR^{12}$, $-SO_2R^{12}$ donde R^{12} es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metil) o $-$
- 25 $SO_mNR^cR^d$ donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo o R^c y R^d juntos forman heterociclilo, y m es un número entero de cero a dos. Preferiblemente, R^7 es metilsulfonilo, N-metilaminosulfonilo, aminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo.

- Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heterociclilo (preferiblemente morfolin-
- 30 4-ilo, piperazin-1-ilo o piperidin-4-il) que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo, más preferiblemente ciclopropilo, metilo, etilo o hidroxietilo y dicho anillo heterociclilo se une en la posición 4 del anillo fenilo.

- Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los
- 35 grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heteroarilo que está sustituido con uno o

dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo, amino o $-\text{OR}^{10}$.

Preferiblemente n es 3 donde el primer y el segundo D son fenilo y el tercer D es heterociclilo y están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

- 5 Más preferiblemente, el primero y el segundo D son fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer fenilo y el heterociclilo es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo que están sustituidos con R^7 . Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, COOR^{10} o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}).
- 10 En otra realización de esta invención, R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más preferiblemente ciclopropilo; R^3 y R^4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-8} , un anillo cicloalqueno C_{5-8} o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde
- 15 dichos grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto. Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse incluyen, pero sin limitación a los siguientes, teniendo en mente que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente: ciclopropilo, ciclobutilo,
- 20 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofurano-4-ilo, piperidin-4-ilo. Preferiblemente, R^3 y R^4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. Una realización más preferida es cuando R^3 y R^4 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclohexilo. Dentro de esta realización, una realización particular es aquella en la que R^5 es hidrógeno; y R^6 es alquilo C_{1-6} sustituido con halo 1-6; preferiblemente R^6 es alquilo C_{1-3} sustituido con flúor 3; más preferiblemente, R^6 es trifluorometilo o 3,3,3,2,2-pentafluoroetilo, aún más preferiblemente trifluorometilo. Dentro de esta realización, una realización particular es aquella en la que n es 1. Otra realización particularmente preferida es aquella en la
- 25 que n es 2. Aún otras realizaciones particularmente preferidas son aquellas en las que n es 3. Preferiblemente, n es 1 donde D es heteroarilo que está opcionalmente sustituido con halo o fenilo que está sustituido con hidroxialquilo, $-\text{COR}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ o D es fenilo que está opcionalmente sustituido con halo, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (donde R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
- 30 cicloalquilo o alcoxi C_{1-6} o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están

- unidos forman un heterociclilo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo o haloalquilo), $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{COOR}^{10}$, alquinilo sustituido con hidroxilo, alquenilo sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{SC}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^9$ (donde R^9 es aril), -
- 5 CH_2S (aril) $-\text{COR}^9$ o heteroarilo.

- Preferiblemente, n es 2 y cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo (fenilo unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) y además donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos
- 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y el segundo fenilo está adicionalmente sustituido con R^7 . Más preferiblemente, cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo y el segundo fenilo está opcionalmente sustituido con R^7 que se encuentra en la posición 4 del anillo fenilo y es $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ (donde R_{12} es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con halo), $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ (donde R^c y R^d
- 15 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo), $-\text{SR}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{NHCOR}^9$ (donde R^9 es alquilo C_{1-6}), $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (donde R^{10} y R^{11} son alquilo C_{1-6}), heteroarilo, halo, $-\text{COOR}^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}), $-\text{OR}^9$ (donde R^9 es hidrógeno o aril), arilo sustituido con $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo
- 20 C_{1-6}), ciano, haloalquilo, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{OH}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{10}$ y halo, $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) y además el segundo anillo fenilo está opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo, $-\text{OR}^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo) o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$
- 25 (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}).

- Más preferiblemente, el segundo fenilo está sustituido con R^7 en la posición 4 donde R^7 es $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ donde R^{12} es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metil) o $-\text{SO}_m\text{NR}^c\text{R}^d$ donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo o R^c y R^d juntos forman heterociclilo y m es un número entero de cero a dos. Preferiblemente,
- 30 R^7 es metilsulfonilo, N -metilaminosulfonilo, aminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo.

- Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heterociclilo (preferiblemente piperazin-1-ilo o piperidin-4-il) sustituido con cicloalquilo, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo, más preferiblemente ciclopropilo, metilo, etilo o hidroxietilo y dicho anillo heterociclilo se
- 35 une en la posición 4 del anillo fenilo.

Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R⁵ y R⁶) es fenilo y el segundo D es heteroarilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo, -SO₂R¹² (donde R¹² es alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halo o -OR¹⁰.

- 5 Preferiblemente n es 3 donde el primer y el segundo D son fenilo y el tercer D es heterociclilo y están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente el primer y el segundo D son fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer fenilo y el heterociclilo es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo que están sustituidos con R⁷.
- 10 Preferiblemente, R⁷ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

- En otra realización de la invención, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹),
- 15 -OR¹², -N (R¹⁰) (R¹¹), ciano o arilo que está opcionalmente sustituidos con -SO₂R¹². Más preferiblemente fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo, o haloalcoxi. Dentro de esta realización, una realización preferida es aquella en la que cada uno de R¹ y R² son hidrógeno. Dentro de esta realización, otra realización preferida es aquella en la que R¹ y R² tomados junto con el átomo de carbono al que
- 20 están unidos forman un sistema de anillos cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo y halo. Los sistemas de anillos preferibles que pueden formarse incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más preferiblemente ciclopropilo. Dentro de estas y de otras realizaciones más preferidas,
- 25 una realización aún más preferida es aquella en la que R³ es alquilo C₁₋₄ y R⁴ es H. Preferiblemente, R³ es n-propilo o isobutilo y R⁴ es H. Dentro de estas y de otras realizaciones más preferidas, otra realización aún más preferida es aquella en la que R³ es 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o
- 30 2,2-dicloroetilo; y R⁴ es hidrógeno. Dentro de estas y de otras realizaciones más preferidas, otra realización aún más preferida es aquella en la que R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈, un anillo cicloalquenilo C₅₋₈ o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están
- 35 opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto.

Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse incluyen, pero sin limitación a los siguientes, teniendo en mente que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Una realización preferida es cuando se forma ciclohexilo.

Dentro de esta realización, una realización particular es aquella en la que n es 1. Otra realización particularmente preferida es aquella en la que n es 2. Aún otras realizaciones particularmente preferidas son aquellas en las que n es 3. Preferiblemente, n es 1 donde D es heteroarilo que está opcionalmente sustituido con halo o fenilo que está sustituido con hidroxialquilo, $-\text{COR}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ o D es fenilo que está opcionalmente sustituido con halo, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (donde R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o C_{1-6} alcoxi o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo o haloalquilo), $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{COOR}^{10}$, alquino sustituido con hidroxilo, alquino sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{SC}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^9$ (donde R^9 es aril), $-\text{CH}_2\text{S}$ (aril) $-\text{COR}^9$ o heteroarilo.

Preferiblemente, n es 2 y cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo (fenilo unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) y además donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y el segundo fenilo está adicionalmente sustituido con R^7 . Más preferiblemente, cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo y el segundo fenilo está opcionalmente sustituido con R^7 que se encuentra en la posición 4 del anillo fenilo y es $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con halo), $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ (donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo), $-\text{SR}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{NHCOR}^9$ (donde R^9 es alquilo C_{1-6}), $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (donde R^{10} y R^{11} son alquilo C_{1-6}), heteroarilo, halo, $-\text{COOR}^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}), $-\text{OR}^9$ (donde R^9 es hidrógeno o aril), arilo sustituido con $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), ciano, haloalquilo, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{OH}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{10}$ y halo, $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) y además el segundo anillo fenilo está opcionalmente sustituido con un segundo

sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo, $-OR^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo) o $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}). Más preferiblemente, el segundo fenilo está sustituido con R^7 en la posición 4 donde R^7 es $-SO_2R^{12}$ donde R^{12} es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metil) o $-SO_mNR^cR^d$ donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo o R^c y R^d juntos forman heterociclilo y m es un número entero de cero a dos. Preferiblemente, R^7 es metilsulfonilo, N-metilaminosulfonilo, aminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo.

Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heterociclilo (preferiblemente piperazin-1-ilo o piperidin-4-il) sustituido con cicloalquilo, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo, más preferiblemente ciclopropilo, metilo, etilo o hidroxietilo y dicho anillo heterociclilo se une en la posición 4 del anillo fenilo.

Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heteroarilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo, $-SO_2R^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , halo o $-OR^{10}$.

Preferiblemente n es 3 donde el primer y el segundo D son fenilo y el tercer D es heterociclilo y están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente el primer y el segundo D son fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer fenilo y el heterociclilo es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo que están sustituidos con R^7 . Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

En una realización de la invención, R^5 es hidrógeno y R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo o haloalcoxi. Preferiblemente, R^6 es tiazolilo, piridinilo, tetrazolilo, tienilo o furanilo, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o halo. Dentro de esta realización, una realización preferida es aquella en la que cada uno de R^1 y R^2 son hidrógeno. Dentro de esta realización, otra realización preferida es aquella en la que R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un sistema de anillos cicloalquilo o heterociclilo de 3-8 miembros donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo y halo. Preferiblemente, el sistema de anillos que puede formarse incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, más preferiblemente ciclopropilo. Dentro de esta e incluso de otras realizaciones preferidas, una realización más preferida es aquella en la que

R^3 es alquilo C_{1-4} y R^4 es H. Preferiblemente, R^3 es *n*-propilo o isobutilo y R^4 es H. Dentro de estas y de otras realizaciones más preferidas, otra realización aún más preferida es aquella en la que R^3 es 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo o 2,2-dicloroetilo; y R^4 es hidrógeno. Dentro de estas y de otras realizaciones más preferidas, otra realización aún más preferida es aquella en la que R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C_{3-8} , un anillo C_{5-8} cicloalqueno o un heterociclilo de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto. Los ejemplos de sistemas de anillos que pueden formarse incluyen, pero sin limitación a los siguientes, teniendo en mente que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se han descrito anteriormente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Una realización preferida es cuando se forma ciclohexilo.

Dentro de esta realización, una realización particular es aquella en la que n es 1. Otra realización particularmente preferida es aquella en la que n es 2. Aún otras realizaciones particularmente preferidas son aquellas en las que n es 3. Preferiblemente, n es 1 donde D es heteroarilo que está opcionalmente sustituido con halo o fenilo que está sustituido con hidroxialquilo, $-\text{COR}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ o D es fenilo que está opcionalmente sustituido con halo, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ (donde R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o C_{1-6} alcoxi o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo o haloalquilo), $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{COOR}^{10}$, alquilo sustituido con hidroxilo, alqueno sustituido con hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{SC}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^9$ (donde R^9 es aril), $-\text{CH}_2\text{S}$ (aril) $-\text{COR}^9$ o heteroarilo.

Preferiblemente, n es 2 y cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo (fenilo unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) y además donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi y el segundo fenilo está adicionalmente sustituido con R^7 . Más preferiblemente, cada D es fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer anillo fenilo y el segundo fenilo está opcionalmente sustituido

con R^7 que se encuentra en la posición 4 del anillo fenilo y es $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ (donde R_{12} es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con halo), $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ (donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclil), $-\text{SR}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), $-\text{NHCOR}^9$ (donde R^9 es alquilo C_{1-6}), $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (donde R^{10} y R^{11} son alquilo C_{1-6}), heteroarilo, halo, $-\text{COOR}^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6}), $-\text{OR}^9$ (donde R^9 es hidrógeno o aril), arilo sustituido con $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), ciano, haloalquilo, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{OH}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{10}$ y halo, $-\text{COR}^{10}$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ (donde R^{10} es alquilo C_{1-6}) y además el segundo anillo fenilo está opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo, $-\text{OR}^{10}$ (donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con halo) o $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}).

Más preferiblemente, el segundo fenilo está sustituido con R^7 en la posición 4 donde R^7 es $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ donde R^{12} es alquilo C_{1-6} (preferiblemente metil) o $-\text{SO}_m\text{NR}^c\text{R}^d$ donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno o alquilo o R^c y R^d juntos forman heterociclilo, y m es un número entero de cero a dos. Preferiblemente, R^7 es metilsulfonilo, N-metilaminosulfonilo, aminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo.

Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heterociclilo (preferiblemente piperazin-1-ilo o piperidin-4-il) sustituido con cicloalquilo, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo, más preferiblemente ciclopropilo, metilo, etilo o hidroxietilo y dicho anillo heterociclilo se une en la posición 4 del anillo fenilo.

Preferiblemente, n es 2 donde el primer D (D unido al carbono que tiene los grupos R^5 y R^6) es fenilo y el segundo D es heteroarilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxialquilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (donde R^{12} es alquilo C_{1-6}), alquilo C_{1-6} , halo o $-\text{OR}^{10}$.

Preferiblemente n es 3 donde el primer y el segundo D son fenilo y el tercer D es heterociclilo y están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente el primer y el segundo D son fenilo donde el segundo fenilo se une en la posición 4 del primer fenilo y el heterociclilo es morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-1-ilo que están sustituidos con R^7 . Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

En una realización de la invención, R^4 y R^8 pueden tomarse junto con cualquiera de los átomos a los que están unidos o los que están entre ellos para formar

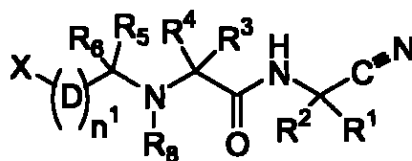
un sistema de anillos heterociclilo de 4-10 miembros donde dicho sistema de anillos, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxí, ceto, -OR¹⁰, -SR¹⁰ o -N (R¹⁰)₂. En una realización más de la invención, R⁴ y R⁸ se definen de tal forma que pueden tomarse
 5 junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5-7 miembros en cada anillo y que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, 1 ó 2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S, dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxí, ceto, -OR¹⁰, -SR¹⁰ o -N (R¹⁰)₂. En un ejemplo más,
 10 R⁴ y R⁸ se definen de tal forma que pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillos heterociclilo de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de los heterociclos que pueden formarse incluyen, pero sin limitación, anillos de cinco o seis miembros que contienen al menos un nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se han descrito
 15 anteriormente. Una realización preferida es cuando se forma pirrolidinilo opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, R^a y R^b se definen de tal forma que pueden tomarse junto con el carbono o el nitrógeno al que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo monocíclico o bicíclico con 5-7 miembros en cada anillo.
 20 El heterociclo puede contener opcionalmente, además del nitrógeno, 1 ó 2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S. Dichos carbociclo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ y halo.

Las referencias a las realizaciones preferidas establecidas anteriormente pretenden incluir pretende incluir todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos a menos que se indique otra cosa.
 25

Otra realización de la presente invención abarca un procedimiento para preparar compuestos de la presente invención, que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (a):

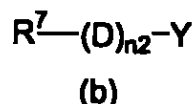


(a)

30

43

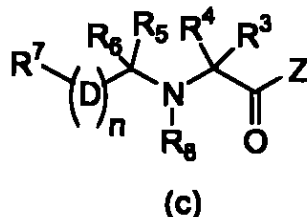
en la que R^1 - R^6 y D son como se han definido anteriormente, n^1 es un número entero de 1-3 y x es halo, con un compuesto de fórmula (b):



5

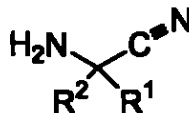
en la que R^7 es como se ha definido anteriormente, $n2$ es un número entero de 0 a 2 con la condición de que n^1 y $n2$ juntos son un número entero de 1-3 y es ácido borónico o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo; o

(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (c):



10

en la que R^3 - R^7 , n y D son como se han definido anteriormente y Z es hidroxilo, halo o éster de succinimido con un compuesto de fórmula (d):



15

o una sal de los mismos donde R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente;

(iii) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R^1 - R^7 y D;

(iv) tratar opcionalmente un compuesto de fórmula (I), preparado en las Etapas

20 (i)-(iii) anteriores, con un ácido para proporcionar una sal de adición de ácidos correspondiente;

(v) tratar opcionalmente un compuesto de fórmula (I), preparado en las Etapas (i)-(iii) anteriores, con una base para proporcionar una base libre correspondiente; y

25 (vi) separar opcionalmente una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) preparado en las Etapas (i), (ii), (iii), (iv) o (v) anteriores, para proporcionar un estereoisómero único.

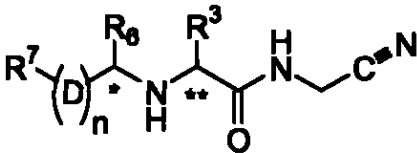
La presente invención abarca los procedimientos para tratar trastornos relacionados con la resorción ósea anormal. Tales trastornos incluyen, pero sin

46

limitación, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, renovación ósea aumentada anormalmente, enfermedad periodontal, pérdida de dentadura, fracturas óseas, artritis reumatoide, artrosis, osteólisis periprostática, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple. Una realización preferida incluye procedimientos para tratar la osteoporosis y la enfermedad ósea metastática. Una realización más preferida incluye procedimientos para tratar la osteoporosis.

Los compuestos representativos de la presente invención se describen en las Tablas I-IV a continuación:

10 Los compuestos de Fórmula I en la que R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁸ son hidrógeno se muestran en la Tabla I a continuación:



Estereoqui mica en (*C,**C)	R ²	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(4- <i>terc</i> -butoxicarbonilpiperazin-1-il)-bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(piperazin-1-il)bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-[4-(2-hidroxi-1-il)piperazin-1-il]-bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1-il]-bifen-4-ilo
RS,R	2-metilpropilo	CF ₃	4-bromofenilo
RS,R	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,R	2-metilpropilo	CF ₃	4'-morfolin-4-ilosulfonilbifen-4-ilo
RS,R	2-metilpropilo	CF ₃	4'-N-metilaminosulfonilbifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piridin-4-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-N,N-dimetilaminocarbonilfenilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(piridin-4-il-1-N-óxido)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il-1-N-óxido]fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(6-metilsulfonilpiridin-3-il)-fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(metilsulfonil)bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-morfolin-4-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piperazin-1-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	2,4,6-trifluoro-fenilo	4-bromofenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-ciclopropilaminocarbonilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metiltiobifen-4-ilo

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metilquinolin-7-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1H-indol-5-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-carboxifenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-acetilaminobifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piperidin-4-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	2,4,6- trifluoro- fenilo	4-piridin-4-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]- fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)-bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-dimetilaminobifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(piperazin-1-il-carbonil)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il- carbonil]fenilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il- carbonil]fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-piperazin-1- il-carbonil]fenilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-cianometilaminocarbonilfenilo
RS,RS	ciclopropil-metilo	CF ₃	4-bromofenilo
RS,RS	ciclopropilmetilo	CF ₃	4-piridin-4-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-morfolin-4-ilcarbonilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(piridin-4-il)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metilpiridin-5-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-fenilotien-2-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-quinolin-8-ilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piridin-2-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[3-(3-trifluorometilfenil)-oxadiazol-5-il]- fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(aminosulfonil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(N-metil-N-metoxiaminocarbonil)-fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(trans-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil)fenilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-piridin-4-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3- <i>terc</i> -butil-1,2,4-triazin-5-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-fluorobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-metoxicarbonilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(E-2-quinolin-2-iletetil)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-metilsulfonilbifen-4-ilo

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁴	-(D) _n -R ⁷
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-carboxilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4'-metiltiobifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	1,3-tiazol-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metoxibifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(N-metil-N-metoxiamino)-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-metoxifenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[2-(3-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-4-il]fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metilsulfonilbencil-tiometil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-cloropiridin-6-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-aminosulfonil-4'-bromobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-metilsulfonil-4'-bromobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-fenoxifenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[3-(5-bromopiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(feniltiometil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(benzoil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-bromobifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-[4-metilsulfonilpiperazin-1-il]-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-cloropiridin-3-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-acetilamino-2'-metilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-trifluorometilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-fluorobenzoilaminometil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(tien-2-ilocarbonil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-metilsulfonilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(6-metoxipiridin-3-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(6-metoxipiridin-2-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-etilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilocarbonil-aminometil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(cis-2-(4-metilsulfonilfenil)-etenil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(9-cloro-3-metil-4-oxo-isoxazolo[4,3-c]-quinolin-5 (H)ilmetil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metoxi-3'-metilsulfonil-bifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	3-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(4-metilsulfonilfenil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(4-isopropilsulfonilfenil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonil-2'-(4-cloro-fenil)-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonil-2'-metoxi-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	2'-cloro-4'-metilsulfonil-bifen-4-ilo
S,S	1-metil-	CF ₃	4-bromofenilo

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
	ciclopropil-metilo		
S,S	1-metil- ciclopropil-metilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	2-bromotien-5-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-tien-3-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piridin-2-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metilpiridin-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	2'-fluorobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-hidroximetilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-cianobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3',4'-difluorobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	2'-metoxicarbonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-metoxicarbonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3',4'-dimetoxibifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	2'-trifluorometilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3',4'-diclorobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-formilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(5-bromopiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-trifluorometoxibifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1H-indol-4-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(pirimidin-5-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(quinolin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metoxicarbonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(pirimidin-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-metilpiridin-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(furan-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(piridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(morfolin-4-ilosulfonil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(trans-2-metilsulfonilfenil-etetil)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	bifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-bromobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-piridin-4-ilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(piridin-4-il)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metiltiobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-hidroxi-3-metilbutenil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-aminosulfonilbifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-piperazin-1-ilbifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-cianometilaminocarbonilfenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il- carbonil)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-fenilo

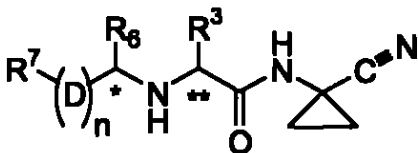
415

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(piridin-3-il-N-oxido)fenilo
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(piperazin-1-il)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-2-ilo	4-bromofenilo
R,S	2-metilpropilo	4- trifluoro- metoxi- fenilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	4- trifluoro- metoxi- fenilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-2-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-2-ilo	4'-(<i>terc</i> -butoxicarbonilpiperazin-1-il)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-2-ilo	4'-piperazin-1-ilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	4-fluoro- fenilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	furan-2- ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	furan-2- ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	n-propilo	CF ₃	4-bromofenilo
RS,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	4-CF ₃ - fenilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	4-CF ₃ - fenilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	n-propilo	CF ₃	4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-bifen-4-ilo
R,S	2-metilpropilo	4-cloro- fenilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	4-cloro- fenilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	3-metil- tien-2-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4-bromofenilo
RS,RS	2-metilpropilo	2,4- difluoro- fenilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	2,4- difluoro- fenilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	3-metil- tien-2-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	3-metil- tien-2-ilo	4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-bifen-4-ilo

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁴	-(D) _n -R ⁷
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-bifen-4-ilo
RS,S	3,3,3-trifluoro- propil	CF ₃	4-bromofenilo
S,S	3,3,3-trifluoro- propil	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	furan-3- ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	4-bromo- tien-2-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	4-(4- metil- sulfonil- fenil)- tien-2-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4'-aminosulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	n-propilo	piridin-4- ilo	4-bromofenilo
RS,S	n-propilo	tiazol-2- ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	tiazol-2- ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	tiazol-2- ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	1H- tetrazol- 5-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-fluoro-2- metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2S-trifluoro- metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2S-trifluoro- metilpropilo	CF ₃	4'-metiltiobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(6-metilpiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(1-hidroxietil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bifen-4-ilo
S,S	2R-trifluoro- metilpropilo	CF ₃	4'-(metilsulfonil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)bifen-4-ilo

Los compuestos de Fórmula I en la que R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo y R⁴, R⁵ y R⁸ son hidrógeno se muestran en la

Tabla II a continuación:

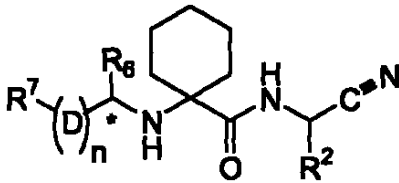


Estereoqui mica en (*C,**C)	R ³	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
RS,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	3-metil-tien-2-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	3-metil-tien-2-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-aminosulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tien-3-ilo	4'-aminosulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metoxi-3'-metilsulfonil-bifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4-(2-metilpiridin-4-il)fenilo
S,S	3,3,3-trifluoropropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4-(1H-pirazol-3-il)fenilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-bifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4-(5-metilpiridin-2-il)fenilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-acetilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	2',4'-difluorobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	3',4'-difluorobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	3'-cloro-4'-fluorobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilamino-bifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-clorobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-cloro-3'-metilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-cloro-2'-metilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-indol-5-ilfenilo
S,S	n-propilo	CF ₃	3'-metilsulfonilamino-bifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-fluorobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-fluoro-3'-metilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	3'-fluoro-4'-metilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-trifluorometoxibifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-cianobifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metoxibifen-4-ilo

Estereoqui mica en (*C,**C)	R ²	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
S,S	n-propilo	CF ₃	4-(3,4-metilenodioxifenil)fenilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-metoxicarbonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	tiazol-2-ilo	4-bromofenilo
S,S	n-propilo	CF ₃	4'-trifluorometilbifen-4-ilo
S,S	n-propilo	CF ₃	2'-trifluorometilbifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	tiazol-2-ilo	2',4'-difluorobifen-4-ilo
RS,S	2-metilpropilo	tiazol-2-ilo	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	4-bromo- tiazol-2-ilo	4-bromofenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-metilfenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1H-pirazol-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metilpiridin-4-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metilpiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-acetilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)- fenil]piridin-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-metoxi-3'-metilsulfonil-bifen- 4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	3'-aminosulfonil-4'-metoxi-bifen- 4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(6-metoxipiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(5-metilpiridin-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(5-metilsulfonilpiridin-2- il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(5-metilpiridin-2-il)fenilo
S,S	2-fluoro-2- metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-fluoro-2- metilpropilo	CF ₃	2'-metil-4'-metilsulfonil-bifen-4- ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-(quinolin-6-il)piridin-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CHF ₂	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4'-acetilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	6-cloropiridin-3-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-(4-acetilfenil)piridin-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-[4-(1-hidroxi-1-etil)fenil]-piridin-2- ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4- il]fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metilpiridin-4-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(2-metilpiridin-3-il)fenilo
S,S	2-fluoro-2- metilpropilo	CF ₃	3'-acetilbifen-4-ilo
S,S	2-fluoro-2-	CF ₃	4-(1H-pirazol-3-il)fenilo

Estereoquímica en (*C,**C)	R ³	R ⁴	-(D) _n -R ⁷
	metilpropilo		
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	5-(4-metilsulfonilfenil)-piridin-2-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-bifen-4-ilo
S,S	2S-trifluoro-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2S-trifluoro-metilpropilo	CF ₃	4'-metiltiobifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(6-metilpiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(6-metilpiridin-3-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₂ CF ₃	4-(6-metoxipiridin-2-il)fenilo
S,S	2R-trifluoro-metilpropilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-fenilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-fenilo
S,S	2-fluoro-2-metilpropilo	CF ₃	4'-etilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-fluoro-2-metilpropilo	CF ₃	4-piridin-3-ilfenilo
S,S	2-fluoro-2-metilpropilo	CF ₃	4'-metoxi-3'-metilsulfonil-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-(2-hidroxi-2-metil-propilsulfonil)bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	2'-metil-4'-metilsulfonil-bifen-4-ilo
S,S	2-metilpropilo	CF ₃	4'-etilsulfonilbifen-4-ilo
S,S	2-fluoro-2-metilpropilo	CF ₃	4'-aminosulfonilbifen-4-ilo

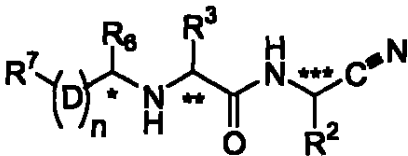
Los compuestos de Fórmula I en la que R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclohexilo y R¹, R⁵ y R⁸ son hidrógeno se muestran en la Tabla III a continuación:



5

Estereoquímica en (*C)	R ²	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
RS	H	CF ₃	fenilo
RS	H	CF ₃	4-bromofenilo
RS	H	CF ₃	4'-piperazin-1-il)bifen-4-ilo

Los compuestos de Formula I en la que R¹, R⁴, R⁵, y R⁸ son hidrógeno se muestran en la Tabla IV a continuación:



5

Estereoquímica en (*C, **C, ***C)	R ²	R ³	R ⁶	-(D) _n -R ⁷
S,S,S	metilo	2-metil-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S,S	2-metiltioetilo	2-metil-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo
S,S,S	2-metilsulfonil-etilo	2-metil-propilo	CF ₃	4'-metilsulfonilbifen-4-ilo

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

- N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-
- 15 leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-[[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-

5-1

- il]carbonil}fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]carbonil}fenil]etil]-L-leucinamida;
 N²-[1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 5 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-idroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-idroxi-3-metilbutil)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)propil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(1E)-3-idroxi-3-metilbut-1-enil]fenil}etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]propil]-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-ossidopiridin-3-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(morfolin-4-ilocarbonil)fenil]etil]-L-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[metoxi(metil)amino]carbonil}fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-tien-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 30 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-

- trifluoroetil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-
 5 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-2-carboxílico;
 10 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-3-carboxílico;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-dimetoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-formil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico;
 35

56

- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-furil)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4'-(acetilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metiltien-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4-(5-acetiltien-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 25 N²-[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',3',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 35 ácido 3-(4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoi)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-

- etil)-bifenil-3-il)-acrílico;
 N²-{(1S)-1-[4-(9-antril)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-benzoil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 5 N²-[(1S)-1-(3'-acetil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[2'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-morfolin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilotien-2-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-8-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 25 N²-{1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 35

- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(morfolin-4-ilosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(isopropilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 5 N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-{4'-[(acetilamino)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N²-[1-(5-bromotien-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-il)-piperazina-1-carboxílico;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-(1-{4'-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-(1-{4'-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida;
- ácido 4-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-{4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il}carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- 35 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-

- il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N²-{1-[4-(3-*terc*-butil-1,2,4-triazin-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-
 (cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{2-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-tiazol-
 5 4-il} fenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-
 4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-
 1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
 10 N²-[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-3-il]etil)-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(3-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-3-il)etil]-
 15 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-3-il]etil)-
 L-leucinamida;
 N-(cianometil)-1-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino]ciclohexanocarboxamida;
 1-{[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino}-N-
 20 (cianometil)ciclohexanocarboxamida;
 N-(cianometil)-1-{[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-
 il)etil]amino}ciclohexanocarboxamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperidin-4-ilfenil)etil]-L-
 leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-
 il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-3-
 ciclopropilalaninamida;
 N¹-(cianometil)-3-ciclopropil-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-
 30 ilfenil)etil]alaninamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-L-
 leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metossi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-

- leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 5 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fenoxifenil)etil]-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-[4-(4-cloropiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 10 N²-[(1S)-1-[4'-(acetilamino)-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4''-(metilsulfonil)-1,1':4',1''-terfenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 20 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-L-alaninamida;
 N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-alaninamida;
 N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-alaninamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-D-leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(morfolin-4-ilosulfonil)-1,1'-bifenil-

- 4-il]etil}-D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(metilamino)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil}-
 5 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxidopiridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-
 15 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N²-{1-[3'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il}carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 Éster metílico del ácido 4-{1-[1-(cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico;
 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(E)-2-quinolin-2-iletetil]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-{4-[3-(5-bromopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}-2,2,2-
 35 trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

- N²-[(1S)-1-(4-benzoilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(tien-2-ilocarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(Z)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(E)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isobutirilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{1-[4'-(dimetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-{[(cianometil)amino]carbonil}fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-1-(4-{[(cianometil)amino]carbonil}fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-

etil}-bifenil-4-carboxílico;

Metoxi-metil-amida del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico;

5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-({4-(metilsulfonyl)benzyl}tio)metil]fenil}etil}-L-leucinamida;

N²-{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

N²-{(1S)-1-[3'-(aminosulfonyl)-4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

10 N²-{(1S)-1-[4'-bromo-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;

15 N²-{(1S)-1-[4-(5-cloro-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[(feniltio)metil]fenil]etil}-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

20 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]metil]fenil}etil}-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil}-L-leucinamida;

25 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;

N²-{(1S)-1-[4-[(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)carbonil]amino]metil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

30 N²-{(1S)-1-[4-[(9-cloro-3-metil-4-oxoisoxazolo[4,3-c]quinolin-5-(4H)-il)metil]fenil]-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

35 N²-{(1S)-1-[4''-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1':2',1''-terfenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-etil)tio]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida; o
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-etil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N²-[(4-bromofenil) (2,4,6-trifluorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-[(4-piridin-4-ilfenil) (2,4,6-trifluorofenil)metil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[[4-(4-fluorobencil)fenil](fenil)metil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{fenilo[4-(piridin-3-ilmetil)fenil]metil}-L-leucinamida;
 25 N²-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{[4-(metilsulfonil)fenil][4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(metilsulfonil)fenil]metil}-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-tricloro-1-(4-glicoloilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-feniletal]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(pirrolidin-1-ilacetil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etil}-L-

leucinamida;

*N*¹-(cianometil)-*N*²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;

*N*¹-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopropil)-*N*²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[1-(2-
5 idrossietil)prolil]fenil}etil)-L-alaninamida;

*N*²-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](pentafluorofenil)metil]-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida;

N-(cianometil)-1-{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piperidina-2-carboxamida;

10 *N*²-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](piridin-2-il)metil]-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida;

*N*²-{[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil][5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida;

(4*S*)-*N*-(cianometil)-4-metil-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-
15 prolinamida;

(4*S*)-*N*-(cianometil)-4-metil-1-[(1*R*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;

N-(cianometil)-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;

N-(cianometil)-1-[(1*R*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;

20 *N*-(cianometil)-4,4-difluoro-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;

*N*¹-(1-cianociclopropil)-*N*²-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)etil]-L-leucinamida;

*N*¹-(1-cianociclopropil)-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1*H*-pirazol-3-
25 il)fenil]etil}-L-leucinamida;

*N*¹-(1-cianociclopropil)-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;

*N*¹-(cianometil)-*N*²-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida;

30 *N*¹-(cianometil)-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;

*N*¹-(cianometil)-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;

*N*¹-(1-cianociclopropil)-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1*H*-pirazol-4-
35 il)fenil]etil}-L-leucinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil]piridin-2-il}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^2 -{(1S)-1-[3'-(aminosulfonyl)-4'-metoksi-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(1H-pirazol-3-il)piridin-

- 2-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-5-ilpiridin-2-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-6-ilpiridin-2-il)etil]-L-leucinamida;
5 il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
10 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1-etoxivinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-
15 L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropilfenil)etil]-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-metilciclopropil)fenil]etil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[5-(4-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
30 N^2 -{(1S)-1-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[5-(3-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-

- hidroxietyl]fenil]piridin-2-il}etil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -
5 (cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -(1-bencil-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-*terc*-butilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-
10 leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4-metil-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-metil-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
20 il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
25 N^2 -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -[(1S)-1-cianoetil]- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
30 4-il]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
35 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-

- cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-
5 leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il}etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
10 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
15 (4S)- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
(4S)- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
20 (4S)- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
(4S)- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
(4S)- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-5,5,5-
25 trifluoro-L-leucinamida;
(4S)- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4-(6-aminopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
30 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
35

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-
10 metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- 15 (4R)- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- (4R)- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-
20 il)propil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-
30 il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,3,3,3-

- pentafluoropropil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
5 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-alaninamida;
15 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}propil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida;
20 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(isopropilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-ciano-1-metiletil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
30 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometoksi)fenil]etil}-L-leucinamida;
35 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-2-il)etil]-L-

- leucinamida;
 metanosulfonato de N¹-(cianometil)-N²-[(S)-(4'-piperazin-4-io-1-il-1,1'-bifenil-4-il) (tien-2-il)metil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 5 N¹-(cianometil)-N²-{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometil)fenil]metil}-L-leucinamida;
 N²-{(S)-(4-clorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N²-[(S)-(4-bromofenil) (tien-2-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil](tien-2-il)metil]-L-leucinamida;
 15 N²-{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida;
 N²-[(S)-(4-bromofenil) (2-furil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-{(S)-2-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-norvalinamida;
 N²-{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-{1-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-norvalinamida;
 N²-[(R)-(4-bromofenil) (4-clorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 30 N²-[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(2,4-difluorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
 35 leucinamida;

- N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
- N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-norvalinamida;
- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 10 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-3-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
- 20 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il] {4-[4-(metilsulfonil)fenil]tien-2-il}metil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
- N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida;
- 30 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^2 -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 35 N^2 -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- Cianometil-amida del ácido 2-{[(4-bromo-fenil)-piridin-4-il-metil]-amino}-pentanoico;
- 15 Cianometil-amida del ácido 2-{[(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-pentanoico;
- (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-acetilbifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- 20 (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- 25 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
- Cianometil-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 35 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-

- indol-5-il)-fenil]-etilamino}-pentanoico;
 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-trifluorometoxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-cianobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metoxicarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 Cianometil-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metil-pentanoico;
 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-hidroxi-1-
- 10 metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 15 N^1 -(cianometil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 20 N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- (2S)-N-(cianometil)-4,4-difluoro-2-({(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- 25 (2S)-N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-2-({(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- (2S)-N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-2-({(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- (2S)-N-(cianometil)-4,4-difluoro-2-({(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- 30 (2S)-4,4-dicloro-N-(cianometil)-2-({(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- (2S)-4,4-dicloro-N-(1-cianociclopropil)-2-({(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;
- 35 (2S)-4,4-dicloro-N-(1-cianociclopropil)-2-({(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} amino)butanamida;

- (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)butanamida;
 (2S)-4,4-dicloro-N-(cianometil)-2-({(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)butanamida;
 N²-[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-4-
 5 fluoro-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 10 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(2'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-
 15 cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 20 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-
 25 (metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{6-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{6-
 [(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{6-
 [(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianobutil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-ciano-2-ciclopropiletil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-
 35 (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

- N^1 -(1-ciano-2-piridin-3-iletil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-ciano-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,3-dietil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dietil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(1,1-dietil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(3,3-dietil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(2,2-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(2,2-dietil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-2,5-

- dihidrofuran-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(5,5-dietil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-4-oxaspiro[2.4]hept-6-en-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-5-oxaspiro[3.4]oct-7-en-8-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-4-oxaspiro[2.4]hept-6-en-6-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-5-oxaspiro[3.4]oct-7-en-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi)etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi)etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

- N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 5 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metilpiridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-20 3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(1S)-1-hidroxi-30 etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluoroacetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(2-naftil)piridin-2-

- il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)-4,4-di fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-
 bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(cianometil)-4,4-di fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-
 5 bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-
 tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-
 benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 10 N^2 -[(4-bromofenil) (fenil)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-
 bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-
 fluoro-L-leucinamida;
 15 N^2 -{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-
 cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-
 ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-
 20 [(metilsulfonyl)amino]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-di fluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-
 leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-di fluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil}-L-leucinamida;
 25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-
 ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-
 cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-idroxi)etil]-
 30 1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-di fluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-
 L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-
 trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 35 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-

- (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-
5 1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-
15 1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[6-(1-idroxi-1-metiletil)-5-metilpiridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro-L-
35 norvalinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(1S)-1-hidroxi-1-etil]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(1R)-1-hidroxi-1-etil]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-(trifluoroacetil)-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-(2-naftil)piridin-2-il}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-norvalinamida;
- 10 N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil}etil)-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-1-{4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^2 -[(4-bromofenil)(fenil)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-(1-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil}]-L-leucinamida;
- 20 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-{4-(5-cloropiridin-2-il)fenil}-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(metilsulfonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2-difluoro-1-{4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;

84

N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-hidroxietil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;

N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;

- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;

y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- También se incluyen dentro del alcance de la presente invención una
10 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se contempla que la invención abarca una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos específicamente en la presente solicitud. Estos y otros aspectos se harán evidentes a
15 partir de las enseñanzas contenidas en este documento.

Utilidades

- Los compuestos de la presente invención son inhibidores de catepsinas y, por lo tanto, son útiles para tratar o prevenir enfermedades o afecciones dependientes de
20 catepsina en mamíferos, preferiblemente seres humanos. Específicamente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de catepsina K y, por lo tanto, son útiles para tratar o prevenir enfermedades o afecciones dependientes de catepsina K en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

- "Enfermedades o afecciones dependientes de catepsina" se refiere a afecciones
25 patológicas que dependen de la actividad de una o más catepsinas. "Enfermedades o afecciones dependientes de catepsina K" se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de la catepsina K. Las enfermedades asociadas con actividades de catepsina K incluyen osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal de la renovación ósea,
30 enfermedad periodontal, pérdida de los dientes, fracturas óseas, artritis reumatoide, artrosis, osteólisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple. A la hora de tratar tales afecciones con los compuestos que se acaban de reivindicar, la cantidad terapéutica requerida variará de acuerdo con la enfermedad específica y es fácilmente
35 determinable por parte de los especialistas en la técnica. Aunque el alcance de la

87

invención contempla tanto el tratamiento como la prevención, el tratamiento de estas afecciones es el uso preferido.

Una realización de la invención es un procedimiento para inhibir la actividad de la catepsina en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Una clase de una realización es el procedimiento en el que la actividad de la catepsina es actividad de la catepsina K.

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir afecciones dependientes de catepsina en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Una clase de la realización es el procedimiento en el que la actividad de la catepsina es la actividad de la catepsina K.

Otra realización de la invención es un procedimiento para inhibir la pérdida ósea en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Otra realización de la invención es un procedimiento para reducir la pérdida ósea en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. La utilidad de los inhibidores de catepsina K en la inhibición de la resorción ósea se conoce en la bibliografía, véase Stroup, G.B., Lark, M.W., Veber, D.F., Bhattacharya, A., Blake, S., Dare, L.C., Erhard, K.F., Hoffman, S.J., James, I.E., Marquis, R.W., Ru, Y., Vasko-Moser, J.A., Smith, B.R., Tomaszek, T. y Gowen, M. Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption *in vivo* in a nonhuman primate. *J. Bone Miner. Res.*, 16:1739-1746;2001; y Votta, B.J., Levy, M.A., Badger, A., Dodds, R.A., James, I.E., Thompson, S., Bossard, M.J., Carr, T., Connor, J.R., Tomaszek, T.A., Szewczuk, L., Drake, F.H., Veber, D., y Gowen, M. Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both *in vivo* and *in vitro*. *J. Bone Miner. Res.* 12:1396-1406; 1997.

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la osteoporosis en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al

mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores descritas antes. La utilidad de los inhibidores de la catepsina K en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis se conoce en la bibliografía, véase Saftig, P., Hunziker, E., Wehmeyer, O., Jones, S., Boyde, A., Rommerskirch, W., Moritz, J.D., Schu, P., y Vonfigura, K. Impaired osteoclast bone resorption leads to osteoporosis in cathepsin K-deficient mice. Proc. Natl. acad. Sci., documento USA 95:13453-13458; 1998.

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la afección artrítica reumatoide en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas antes. En la bibliografía se sabe que la destrucción progresiva del hueso periarticular en la causa principal de disfunción de las articulaciones y de desestabilidad en pacientes con artritis reumatoide (AR), véase Goldring SR, "Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis". Curr. Opin. Rheumatol. 2002; 14: 406-10. El análisis de los tejidos de las articulaciones de pacientes con AR ha proporcionado pruebas de que los osteoclastos positivos de catepsina K son los tipos de células que median la resorción ósea focal asociada con lesión sinovial reumatoide, véase Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallese, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparision of Cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", Arthritis Rheumatism 2002; 46: 663-74. Además, la pérdida ósea generalizada es una causa principal de morbilidad asociada con AR severa. La frecuencia de fracturas de cadera y de columna aumenta sustancialmente en pacientes con AR crónica, véase Gould A, Sambrook, P, Devlin J y col, "Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis". J. Rheumatol. 1998; 25: 1282-9. La utilidad de los inhibidores de catepsina K en el tratamiento o la prevención de la reabsorción en la pérdida ósea subarticular y generalizada representa un enfoque racional para la intervención farmacológica en la evolución de la artritis reumatoide.

Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir el desarrollo de la artrosis en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. En la bibliografía se sabe que la artrosis (OA) está acompañada de cambios bien definidos en las articulaciones, incluyendo erosión de la superficie del

- cartilago articular, osificación/osteofitosis endocondral peri-articular, y esclerosis ósea subcondral y formación de quistes, véase Oettmeier R, Abendroth, K, "Osteoarthritis and bone: osteologic types of osteoarthritis of the hip", *Skeletal Radiol.* 1989; 18: 165-74. Recientemente, se ha sugerido la importante contribución de la esclerosis ósea subcondral en el inicio y desarrollo de OA. El hueso subcondreal reforzado como la articulación que responde a una repetición de cargas impulsivas, es menos capaz de atenuar y de distribuir las fuerzas a lo largo de la articulación, sometiéndola a una fuerza mecánica superior a través de la superficie del cartilago articular. Esto, a su vez, acelera el desgaste del cartilago y fibrila, véase Radin, EL y Rose RM, "Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage", *Clin. Orthop.* 1986; 213: 34-40. La inhibición de resorción ósea subarticular excesiva por un agente anti-reabsorción tal como un inhibidor de catepsina K, conducirá a la inhibición de la renovación ósea subcondral, de esta forma puede tener un impacto favorable en el desarrollo de OA. Además de la hipótesis anterior, la expresión proteína catepsina K se identificó recientemente en fibroblastos sinoviales, células de tipo macrófago, y condrocitos de muestras de cartilago articular y membrana sinovial derivadas de pacientes con OA, véase Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallesse, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparison of Cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", *Arthritis Rheumatism* 2002; 46: 663-74; y Dodd, RA, Connor, JR, Drake, FH, Gowen, M, "Expression of Cathepsin K messenger RNA in giant cells and their precursors in human osteoarthritic synovial tissues". *Arthritis Rheumatism* 1999; 42: 1588-93; y Konttinen, YT, Mandelin, J, Li, T-F, Salo, J, Lassus, J y col. "Acidic cysteine endoproteinase cathepsin K in the degeneration of the superficial articular hyaline cartilage in osteoarthritis", *Arthritis Rheumatism* 2002; 46: 953-60. De esta forma, estos estudios recientes implicaron el papel de la catepsina K en la destrucción del colágeno de tipo II en el cartilago articular asociado con el desarrollo de la artrosis. De esta forma, la utilidad de los inhibidores de la catepsina K en el tratamiento o la prevención de la artrosis como se describe en esta invención comprende dos mecanismos diferentes, uno está en la inhibición de la renovación ósea subcondral dirigida por osteoclastos, y el segundo están en la inhibición directa de la degradación del colágeno de tipo II en la membrana sinovial y cartilago de pacientes con OA.

- Otra realización de la invención es un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una

cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. En la bibliografía se sabe que la catepsina K se expresa en carcinoma de mama humano, véase Littlewood-Evans AJ, Bilbe G, Bowler WB, Farley D, Wlodarski B, Kokubo T, Inaoka T, Sloane J, Evans DB, Gallagher JA, "The osteoclast-associated protease cathepsin K is expressed in human breast carcinoma." Cancer Res 1997 Dec 1;57(23):5386-90.

La invención ilustra el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis en un mamífero en necesidad del mismo. La invención ilustra de forma adicional el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de: pérdida de masa ósea, resorción ósea, fracturas de hueso, enfermedad ósea metabólica y/o enfermedades relacionadas con el funcionamiento de la catepsina.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, de forma sola o, preferiblemente en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con adyuvantes conocidos, tales como alumbre, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz, y se añaden comúnmente agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz anhidro. Para uso oral de un compuesto terapéutico de acuerdo con esta invención, el compuesto seleccionado puede administrarse, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o en forma de una solución o suspensión acuosa. Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración o oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, disgregantes y colorantes. Los

aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen

5 oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de pantano y similares. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes

10 edulcorantes y/o aromatizantes. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, se preparan normalmente soluciones estériles del ingrediente activo, y el pH de las soluciones debe ajustarse y tamponarse de forma adecuada. Para uso intravenoso, la concentración total de solutos deben controlarse para hacer que la preparación sea isotónica.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles en forma de vehículos dirigibles del fármaco. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,

25 polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etilaspirtamida-fenol, o polietilenoxido-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico,

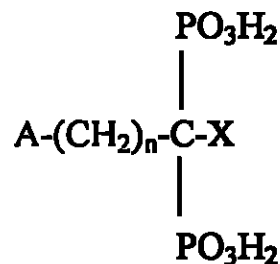
30 poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes conocidos útiles para tratar o prevenir osteoporosis, osteoporosis inducida por

35 glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal de la renovación ósea,

enfermedad periodontal, pérdida de los dientes, fracturas de hueso, artritis reumatoide, artrosis, osteólisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple. En el alcance de la invención están combinaciones de los presentes compuestos descritos con otros agentes útiles en el tratamiento o prevención de la osteoporosis o de otros trastornos óseos. Un especialista habitual podrá distinguir qué combinaciones de agentes será útil en función de las características particulares de los fármacos y de la enfermedad implicada. Tales agentes incluyen los siguientes: un bisfosfonato orgánico; un modulador del receptor de estrógenos; un modulador del receptor de andrógenos; un inhibidor del protón de osteoclastos ATPasa; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrina; un agente anabólico de osteoblastos, tal como PTH; y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un bisfosfonato orgánico. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención un modulador del receptor de estrógenos. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un modulador del receptor de andrógenos. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un agente anabólico de osteoblastos

“Bisfosfonato orgánico” incluye, pero sin limitación, compuestos de fórmula química



en la que n es un número entero de 0 a 7 y donde A y X se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H, OH, halógeno, NH₂, SH, fenilo, alquilo C1-C30, C3-C30 ramificado o cicloalquilo, estructura de anillo bicíclico que contiene dos o tres N, alquilo C1-C30 sustituido, NH₂ sustituido con alquilo C1-C10, C3-C10 ramificado o NH₂ sustituido con cicloalquilo, NH₂ sustituido con dialquilo C1-C10, alcoxi C1-C10, tio sustituido con alquilo C1-C10, tiofenilo, halofeniltio, fenilo sustituido con alquilo C1-C10, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, y bencilo, de forma que tanto A como X no se seleccionan entre H

u OH donde n es 0; o A y X se toman conjuntamente junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos para formar un anillo C3-C10.

En la fórmula química anterior, los grupos alquilo pueden ser lineales, ramificados o cíclicos con la condición de que se seleccionen suficientes átomos para la fórmula química. El alquilo C1-C30 sustituido puede incluir una amplia variedad de sustituyentes, cuyos ejemplos no limitantes incluyen los seleccionados entre el grupo compuesto por fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, NH₂, alquilo C1-C10 o NH₂ sustituido con dialquilo, OH, SH, y alcoxi C1-C10.

La fórmula química anterior también pretende incluir estructuras complejas de átomo carbocíclico, aromático y hetero para los sustituyentes A y/o X, cuyos ejemplos no limitantes incluyen naftilo, quinolilo, isoquinolilo, adamantilo y clorofeniltio.

En este documento también son útiles sales y derivados farmacéuticamente aceptables de los bisfosfonatos. Los ejemplos no limitantes de sales incluyen los seleccionados entre el grupo compuesto por metal álcali, metal alcalino, amonio y mono-, di-, tri- o tetra-amonio sustituido con alquilo C1-C30. Son sales preferidas las seleccionadas entre el grupo compuesto por sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio. Son sales más preferidas sales de sodio. Los ejemplos no limitantes de derivados incluyen los seleccionados entre el grupo compuesto por ésteres, hidratos y amidas.

Debe observarse que por los términos "bisfosfonato" y "bisfosfonatos", como se usan en este documento para referirse a los agentes terapéuticos de la presente invención se entiende que incluyen también difosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos difosfónicos, así como sales y derivados de estos materiales. El uso de una nomenclatura específica para referirse al bisfosfonato o bisfosfonatos no pretende limitar el alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente. Debido a la nomenclatura mezclada actualmente en uso por parte del especialista habitual en la técnica, la referencia a un peso o porcentaje específico de un compuesto de bisfosfonato en la presente invención está en función de las bases del peso activo del ácido, a menos que se indique de otra forma en este documento. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 5 mg de un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea seleccionado entre el grupo compuesto por alendronato, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en las bases del peso activo del ácido" significa que la cantidad del compuesto bisfosfonato seleccionado se calcula en función de 5 mg de ácido alendrónico.

Los ejemplos no limitantes de bisfosfonatos en este documento incluyen los

siguientes:

Ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico.

Alendronato (también conocido como alendronato sódico o alendronato monosódico trihidrato), ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico
5 monosódico trihidrato.

Ácido alendrónico y alendronato se describen en las Patentes de Estados Unidos 4.922.007, de Kieczkowski y col., presentada el 1 de mayo de 1990; 5.019.651, de Kieczkowski y col., presentada el 28 de mayo de 1991; 5.510.517, de Dauer y col., presentada el 23 de abril de 1996; 5.648.491, de Dauer y col., presentada
10 el 15 de julio de 1997, todas las cuales se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

Ácido cicloheptilaminometilen-1,1-bisfosfónico, YM 175, Yamanouchi (incadronato, antes conocido como cimadronata), como se describe en la Patente de Estados Unidos 4.970.335, de Isomura y col., presentada el 13 de noviembre de 1990,
15 que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Ácido 1,1-diclorometilen-1,1-difosfónico (ácido clodrónico), y la sal disódica (clodronato, Procter and Gamble), se describen en la Patente de Bélgica 672.205 (1966) y *J. Org. Chem* 32, 4111 (1967), incorporándose ambos en este documento como referencia en su totalidad.

20 Ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propiliden-1,1-bisfosfónico (EB-1053).

Ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido etidrónico).

Ácido 1-hidroxi-3-(*N*-metil-*N*-pentilamino)propiliden-1,1-bisfosfónico, también conocido como BM-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronato), se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.927.814, emitida el 22 de mayo de
25 1990, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-*a*)piridin-3-etiliden (minodronato).

Ácido 6-amino-1-hidroxihexiliden-1,1-bisfosfónico (neridronato).

Ácido 3-(dimetilamino)-1-hidroxi-3-propiliden-1,1-bisfosfónico (olpadronato).

Ácido 3-amino-1-hidroxi-3-propiliden-1,1-bisfosfónico (pamidronato).

30 Ácido [2-(2-piridinil)etiliden]-1,1-bisfosfónico (piridronato) se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.761.406, que se incorpora como referencia en su totalidad.

Ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bisfosfónico (risedronato).

Ácido (4-clorofenil)tiometano-1,1-difosfónico (tiludronato) como se describe
35 en la Patente de Estados Unidos 4.876.248, de Breliere y col., 24 de octubre de 1989,

que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Ácido 1-hidroxi-2-(1*H*-imidazol-1-il)etiliden-1,1-bisfosfónico (zoledronato).

Los ejemplos no limitantes de bisfosfonatos incluyen alendronato, cimadronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, 5 neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato, y zolendronato, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un bisfosfonato particularmente preferido es alendronato, especialmente una sal de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio de ácido alendrónico. El bisfosfonato preferido de 10 ilustración es una sal de sodio de ácido alendrónico, especialmente sal de sodio hidratada de ácido alendrónico. La sal puede hidratarse con un número entero de moles de agua o con números no enteros de moles de agua. El bisfosfonato preferido de ilustración adicional es una sal de sodio hidratada de ácido alendrónico, especialmente cuando la sal hidratada es alendronato monosódico trihidrato.

Se reconoce que pueden usarse mezclas de dos o más de los activos de 15 bisfosfonato.

La dosificación precisa del bisfosfonato orgánico verificará con el programa de dosificación, el bisfosfonato particular elegido, la edad, el tamaño, el sexo y la afección del mamífero o ser humano, la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. De esta forma, la cantidad 20 terapéuticamente eficaz no puede especificarse por adelantado y puede determinarse fácilmente por el médico o persona encargada. Las cantidades apropiadas puede determinarse por experimentación habitual de modelos animales y estudios clínicos humanos. Generalmente, se elige una cantidad apropiada de bisfosfonato para obtener un efecto de inhibición de resorción ósea, es decir, se administra una cantidad 25 inhibidora de resorción ósea del bisfosfonato. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato es típicamente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6000 µg/kg de peso corporal y preferiblemente aproximadamente de 10 a aproximadamente 2000 µg/kg de peso corporal. Para el alendronato monosódico trihidrato, las dosis humanas comunes que se administran están generalmente en el 30 intervalo de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg/día. En las dosificaciones aprobadas actualmente de Estados Unidos para el alendronato monosódico trihidrato están 5 mg/día para prevenir la osteoporosis, 10 mg/día para tratar la osteoporosis y 40 mg/día para tratar la enfermedad de Paget.

35 En regímenes de dosificación alternativos, el bisfosfonato puede administrarse

a intervalos distintos de diariamente, por ejemplo dosificación una vez a la semana, dosificación dos veces a la semana, dosificación dos semanas y dosificación dos veces al mes. En un régimen de dosificación una vez a la semana, el alendronato monosódico trihidrato se administrará a dosificaciones de 35 mg/semana ó 70 mg/semana.

5 “Moduladores selectivos del receptor de estrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero sin limitación, estrógeno, progestrógeno, estradiol, droloxifeno, raloxifeno, 10 lasofoxifeno, TSE-424, tamoxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

Un “modulador del receptor de estrógenos beta” es un compuesto que agoniza 15 o antagoniza selectivamente el receptor de estrógenos beta (ER). La antagonización de ER aumenta la transcripción del gen triptófano hidroxilasa (TPH, la enzima clave en la síntesis de serotonina) mediante un evento mediado por ER. Pueden encontrarse ejemplos de agonistas del receptor de estrógenos beta en la publicación Internacional PCT WO 01/82923, que se publicó el 08 de noviembre de 2001, y WO 02/41835, que 20 se publicó el 20 de mayo de 2002, incorporándose ambos como referencia en su totalidad.

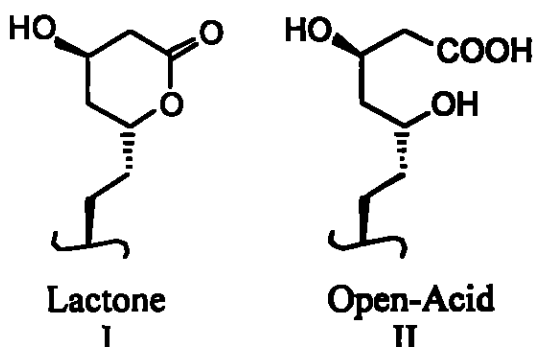
“Moduladores del receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen 25 finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona.

“Un inhibidor del protón de osteoclastos ATPasa” se refiere a un inhibidor del protón ATPasa, que se encuentra en la membrana apical del osteoclastos y se ha informado de que desempeña un papel significativo en el proceso de resorción ósea. 30 Esta bomba de protones representa una diana atractiva para el diseño de inhibidores de resorción ósea que son potencialmente útiles para el tratamiento y la prevención de osteoporosis y enfermedades metabólicas relacionadas. Véase C. Farina y col., “Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents,” DDT, 4: 163-172 (1999)), que se incorpora, por lo tanto, como 35 referencia en su totalidad.

"Inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidora para HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente usando rutas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, véanse los ensayos descritos o citados en la Patente de Estados Unidos 4.231.938 y col. 6, y el documento WO 84/02131 en las págs. 30-33. Las expresiones "inhibidor de HMG-CoA reductasa" e "inhibidor de HMG-CoA reductasa" tienen el mismo significado cuando se usan en este documento.

Los ejemplos de los inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen, pero sin limitación lovastatina (MEVACOR®; véanse Patentes de Estados Unidos N° 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse Patentes de Estados Unidos N° 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse Patentes de Estados Unidos N° 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse Patentes de Estados Unidos N° 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase Patente de Estados Unidos N° 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden usarse en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Palpan, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, págs. 85-89 (5 de febrero de 1996) y Patentes de Estados Unidos N° 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en este documento incluyen todas las formas lactona y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, donde el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa, y por lo tanto el uso de tales formas de sal, éster, ácido abierto y lactona se incluye en el alcance de esta invención. Una ilustración del portón de lactona y de su correspondiente forma de ácido abierto se muestra a continuación con las estructuras I y II.

9/6



En los inhibidores de HMG-CoA reductasa en los que puede existir una forma de ácido abierto, pueden formarse preferiblemente formas de sal y éster a partir del ácido abierto, y todas estas formas se incluyen en el significado del término "inhibidor de HMG-CoA reductasa" como se usa en este documento. Preferiblemente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se selecciona entre lovastatina y simvastatina, y más preferiblemente simvastatina. En este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto al inhibidor de HMG-CoA reductasa significan sales no tóxicas de los compuestos utilizados en esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada, particularmente las formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, zinc y tetrametilamonio, así como aquellas sales formadas a partir de aminas tales como amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidin-1'-il-metilbencimidazol, dietilamina, piperazina, y tris(hidroximetil)aminometano. Los ejemplos adicionales de formas de sal de inhibidores de HMG-CoA reductasa pueden incluir, pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinafoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclate, tosilato, trietyoduro, y valerato.

Los derivados éster de los compuestos inhibidores de HMG-CoA reductasa descritos pueden actuar como profármacos que, cuando se absorben en el torrente

circulatorio de un animal de sangre caliente, pueden escindirse de manera que liberan la forma de fármaco y permiten que el fármaco alcance una eficacia terapéutica mejorada.

Como se ha usado anteriormente, "antagonistas del receptor de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contraactúan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contraactúan selectivamente la unión de un ligandos fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contraactúan selectivamente la unión de un ligandos fisiológico a ambas integrina $\alpha_v\beta_3$ e integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contraactúan selectivamente la actividad de integrina(s) particular(es) expresada(s) en células endoteliales capilares. El término se refiere también a antagonistas de integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término se refiere también a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. H.N. Lode y colaboradores en PNAS USA 96: 1591-1596 (1999) han observado efectos sinérgicos entre un inhibidor de integrina α_v antiangiogénico y una proteína de fusión citoquina-anticuerpo específico de tumor (interleuquina-2) en la erradicación de metástasis tumoral espontánea. Sus resultados sugieren que esta combinación tiene potencial para el tratamiento del cáncer y el crecimiento metastático de tumores. Los antagonistas del receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$ inhiben la resorción ósea mediante un nuevo mecanismo diferente del de los fármacos disponibles en la actualidad. Las integrinas son receptores de adhesión transmembrana heterodinámicos que median interacciones células-célula y célula-matriz. Las subunidades de integrina α y β interactúan de una manera no covalente y se unen a ligandos matriciales extracelulares de una manera dependiente de cationes divalentes. La integrina más abundante en osteoclastos es $\alpha_v\beta_3$ ($>10^7$ /osteoclasto), que parece que juega un papel limitante de la velocidad en la organización citoesquelética importante para la migración y polarización celular. El efecto antagonizante de $\alpha_v\beta_3$ se selecciona entre inhibición de la resorción ósea, inhibición de restenosis, inhibición de degeneración macular, inhibición de artritis, e inhibición de cáncer y crecimiento metastático.

"Un agente anabólico de osteoblasto" se refiere a agentes que construyen los huesos, tales como PTH. Se ha demostrado que la administración intermitente de hormona paratiroide (HPT) o sus fragmentos amino-terminales y análogos previene, detiene, invierte parcialmente la pérdida ósea y estimula la formación ósea en animales y seres humanos. Para un mejor análisis se hace referencia a D.W. Dempster

y col., "Anabolic actions of parathyroid hormone on bone," *Endocr Rev* 14: 690-709 (1993). Hay estudios que han demostrado los beneficios clínicos de la hormona paratiroide en la estimulación de la formación ósea, aumentando por tanto la masa y resistencia de los huesos. Los resultados los presentaron RM Neer y col., en *New Eng J Med* 344 1434-1441 (2001).

Además, se ha demostrado que los fragmentos o análogos proteicos de la hormona paratiroide, tales como PTHrP-(1-36) tienen potentes efectos anticalciúricos [véase M.A. Syed y col., "Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy," *JCEM* 86: 1525-1531 (2001)] y pueden tener también potencial como agentes anabólicos para tratar la osteoporosis.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación utilizan los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito a continuación y los otros agentes farmacéuticamente activos en su intervalo de dosificación autorizado. Los compuestos de la presente invención se pueden usar alternativamente secuencialmente con agente(s) farmacéuticamente aceptables conocidos cuando una formulación de combinación no es apropiada.

El término "administración" y sus variantes (por ejemplo "administrar" un compuesto) con respecto a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal en necesidad del tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo un agente citotóxico, etc.), se entiende que "administración" y cada una de sus variantes incluye introducción simultánea y secuencia del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes. La presente invención incluye en su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá el tratamiento de las diversas afecciones descritas con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Por ejemplo en "Design of Profármacos," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, que se incorpora a este documento como referencia en su totalidad, se describen procedimientos

convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados. Los metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de los compuestos de esta invención en el medio biológico.

5 Como se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo observado por un investigador, veterinario, doctor u otro médico.

15 Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad usados en este documento incluyen: prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra los síntomas de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos; o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.

20 El término "resorción ósea," como se usa en este documento, se refiere al procedimiento mediante el cual los osteoclastos degradan el hueso.

25 La presente invención incluye también una composición farmacéutica útil en el tratamiento de osteoporosis y otros trastornos óseos, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de esta invención, con o sin vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones adecuadas de esta invención incluyen soluciones acuosas que comprenden compuestos de esta invención y vehículos farmacológicamente aceptables, por ejemplo, solución salina a un nivel de pH de por ejemplo 7,4. Las soluciones pueden introducirse al torrente circulatorio del paciente mediante inyección local en embolada.

30 Cuando un compuesto de acuerdo con esta invención se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente la determinará el médico, variando dicha dosificación generalmente de acuerdo con la edad, peso y la respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

35 En una aplicación ejemplar, se administra una cantidad adecuada del compuesto a un mamífero sometido a tratamiento para una afección dependiente de

cathepsina. Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día, y más preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento contienen típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para administrarlo en forma de sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua mejor que intermitente durante el régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes útiles para el tratamiento de afecciones mediadas por cathepsina. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o únicas. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternado y el término "administración " debe interpretarse en consecuencia. Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por cathepsina incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

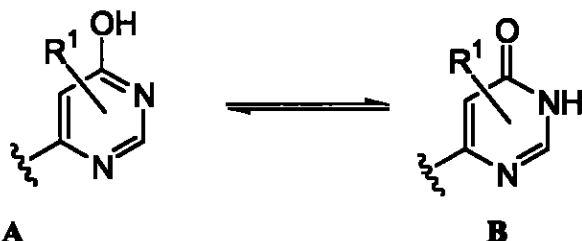
El alcance de la invención incluye, por lo tanto, el uso de los compuestos reivindicados en la presente invención en combinación con un segundo agente seleccionado entre: un bisfosfonato orgánico, un modulador del receptor de estrógeno,

un modulador del receptor de andrógeno, un inhibidor de ATPasa de protones de osteoclastos, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un antagonista del receptor de integrina, o un agente anabólico de osteoblasto tal como HPT; y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Este y otros aspectos de la invención se harán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en este documento.

Definiciones

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190) y pueden existir en forma de racematos, mezclas racémicas y diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, incluyéndose en la presente invención. Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en forma de tautómeros y ambas formas tautoméricas pretenden abarcarse por el alcance de la invención, aunque sólo se represente una estructura tautomérica. Por ejemplo, se entiende que cualquier reivindicación al compuesto A mostrado a continuación incluye la estructura tautomérica B, y viceversa, así como las mezclas de los mismos.



Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R1, R2, Ra, etc.) más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición depende del resto de las apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las

25 líneas dibujadas en los sistemas de anillos de los sustituyentes indican que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo. Si el sistema de anillos es policíclico, se entiende que el enlace se une a cualquiera de los átomos de carbono adecuados únicamente sobre el anillo proximal.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución sobre los
30 compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un especialista en la
técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden

sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica, así como aquellos procedimientos establecidos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido en sí mismo con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar sobre el mismo átomo de carbono o sobre carbonos diferentes, de tal forma que se den como resultado estructuras estables. La frase "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" debería tomarse como equivalente a la frase "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en tales casos la realización preferida tendrá de cero a tres sustituyentes.

- 10 Como se usa en este documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de uno a diez átomos de carbono a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, C₁-C₁₀, como en "alquilo C₁-C₁₀" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 carbonos en una organización lineal, ramificada o cíclica. Por ejemplo, "alquilo C₁-
15 C₁₀" incluye específicamente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y así sucesivamente.

"Alcoxi" o "alquiloxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa, donde dicho grupo alquilo se une a través de un enlace oxígeno.

- 20 El término "cicloalquilo" o "carbociclo" significa anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho carbonos totales, a menos que se indique otra cosa, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

- Si no se especifica el número de átomos de carbono, el término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos 1 doble enlace carbono a carbono. Preferiblemente, está presente un doble enlace carbono a carbono y pueden estar presentes hasta 4 dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. De esta manera, "alquenilo C₂-C₆" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de
25 carbono. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Como se ha descrito anteriormente con respecto a alquilo, la porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.

- 30 El término "cicloalquenilo" significa anillos cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa, que contienen al menos 1 doble enlace

carbono a carbono (es decir, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo).

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa, que contiene al menos un triple enlace carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta 3 triples enlaces carbono a carbono. De esta manera, "alquinilo C₂-C₆" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y butinilo. Como se ha descrito anteriormente con respecto a alquilo, la porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un sustituyente alquinilo.

En ciertos casos, los sustituyentes pueden definirse con un intervalo de carbonos que incluye cero, tal como alquilen (C₀-C₆) -arilo. Si se toma arilo para ser fenilo, esta definición incluiría fenilo en sí mismo así como -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH (CH₃) CH₂CH (CH₃)Ph, y así sucesivamente.

Como se usa en este documento, "arilo" pretende significar cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de hasta 12 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenafilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es aromático, se entiende que la unión se realiza mediante el anillo aromático.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 10 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro el alcance de esta definición incluyen, pero sin limitación: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftipiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinolinilo, metilenodioxibenceno, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo y tetrahidroquinolina. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un

anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión se realiza mediante el anillo aromático o mediante el anillo que contiene el heteroátomo, respectivamente. Si el heteroarilo contiene átomos de nitrógeno, se entiende que los N-óxidos correspondientes de los mismos también se abarcan dentro de esta definición.

5 Como se aprecia por los especialistas en la técnica, "halo" o "halógeno" como se usa en este documento pretende incluir cloro, flúor, bromo y yodo. El término "ceto" significa carbonilo (C=O). El término "alcoxi" como se usa en este documento significa una porción alquilo, donde alquilo es como se ha definido anteriormente,
10 conectado al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos e alcoxi incluyen metoxi, etoxi y similares.

El término "haloalquilo" significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se especifique otra cosa, que está sustituido con de uno a cinco, preferiblemente de uno a tres halógenos. Los ejemplos representativos
15 incluyen, pero sin limitación trifluorometilo, dicloroetilo y similares.

El término "haloalcoxi" representa un radical -O donde R es alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con de uno a cinco, preferiblemente de uno a tres halógenos. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación trifluorometiloxi, dicloroetiloxi y similares.

20 El término "arilalquilo" incluye una porción alquilo en la que alquilo es como se ha definido anteriormente e incluye una porción arilo en la que arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fluorobencilo, clorobencilo, feniletilo, fenilopropilo, fluorofeniletilo y clorofeniletilo. Los ejemplos de alquilarilo incluyen, pero sin limitación, toluilo,
25 etilfenilo y propilfenilo.

El término "heteroarilalquilo" como se usa en este documento, se refiere a un sistema que incluye una porción heteroarilo, donde heteroarilo es como se ha definido anteriormente, y contiene una porción alquilo. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, piridilmetilo,
30 piridiletilo y imidazoilmetilo.

El término "cicloalquilalquilo" incluye una porción alquilo en la que alquilo es como se ha definido anteriormente y también incluye una porción cicloalquilo en la que cicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo,
35 ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo y similares.

El término "hidroxialquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, con la condición de que si están presentes dos grupos hidroxilo no están ambos sobre el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y similares.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en este documento pretende significar un anillo no aromático de 5 a 10 miembros, a menos que se especifique otra cosa, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo compuesto por O, N, S, SO o SO₂ e incluye grupos bicíclicos. Por lo tanto, "heterociclilo" incluye, pero sin limitación, a los siguientes: piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiperidinilo, tetrahidrotiofenilo y similares. Si el heterociclilo contiene un nitrógeno, se entiende que los N-óxidos correspondientes de los mismos también se incluyen en esta definición.

La presente invención también incluye derivados de N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse en un N-óxido por procedimientos bien conocidos en la técnica. Además, cuando los compuestos de Fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contiene átomo(s) de nitrógeno, estos grupos pueden protegerse con grupos protectores adecuados. Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, Inc. 1981, cuya descripción se incorpora en su totalidad en este documento como referencia. Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus prefijos raíz aparecen en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilo o alquilo C₀₋₈) se interpreta que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₁₀) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o alquilo cíclico o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece en forma de su prefijo raíz.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención

incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de esta invención que forman ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables se describe más completamente por Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19, incorporado en este documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan por cromatografía de intercambio de iones o haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico que forma la sal en un disolvente adecuado o en varias combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Para los propósitos de esta especificación, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

- AcOH=ácido acético
- BF₃=trifluoruro de boro
- Boc=t-butiloxycarbonilo
- Boc₂O=dicarbonato di-*terc*-butilo
- BuLi=butillitio
- CCl₄=tricloruro de carbono
- CH₂Cl₂=cloruro de metileno
- CH₃CN=acetonitrilo
- CHCl₃=cloroformo
- Cs₂CO₃=carbonato de cesio
- CuI=yoduro de cobre
- DAST=trifluoruro de dietilaminoazufre
- DIPEA=diisopropiletilamina

	DMA= <i>N,N</i> -dimetilacetamida	
	DMAP=4-(dimetilamino)piridina	
	DMF= <i>N,N</i> -dimetilformamida	
	DMSO=dimetilsulfóxido	
5	DPPA=difenilofosforilazida	
	EDCI=clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	
	Et ₂ O=éter dietílico	
	Et ₃ N=triethylamina	
	EtOAc=acetato de etilo	
10	EtOH=etanol	
	HATU=hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio	
	HOAc=ácido acético	
	K ₂ CO ₃ =carbonato potásico	
15	KHMDS=hexametildisilazano potásico	
	KOBu ^t = <i>tert</i> -butóxido potásico	
	LDA=diisopropilamida de litio	
	LiOH=hidróxido de litio	
	mCPBA=ácido metacloroperbenzoico	
20	MeOH=metanol	
	MeSO ₃ H=ácido metanosulfónico	
	MgSO ₄ =sulfato de magnesio	
	Ms=metanosulfonilo = mesilo	
	MsCl=cloruro de metanosulfonilo	
25	NaBH ₄ =borohidruro sódico	
	NaH=hidruro sódico	
	NaI=yoduro sódico	
	NaCNBH ₃ =cianoborohidruro sódico	
	Na ₂ CO ₃ =carbonato sódico	
30	NaHCO ₃ =hidrogenocarbonato sódico	
	NaOH=hidróxido sódico	
	Na ₂ SO ₄ =sulfato sódico	
	NBS= <i>N</i> -bromosuccinimida	
	NH ₃ =amoníaco	
35	NH ₄ Cl=cloruro amónico	

- Pd/C=paladio sobre carbono
 PdCl₂=dicloropaladio (II)
 PdCl₂ (dppf)=[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
 Pd₂ (dba)₃=tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
 5 PG=grupo protector
 PPh₃=trifenilfosfina
 (PhO)₃PMeI=yoduro de metiltrifenilfosfonio
 PPTS=p-toluenosulfonato de piridinio
 iPr₂NLi=diisopropilamida de litio
 10 PyBOP=hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (pirrolidino)fosfonio
 ta=temperatura ambiente
 sat. ac.=saturado acuoso
 TFA=ácido trifluoroacético
 THF=tetrahidrofurano
 15 TiCl₄=cloruro de titanio (IV)
 CCF=cromatografía de capa fina
 TMSCl=clorotrimetilsilano
 Me=metilo
 Et=etilo
 20 n-Pr=propilo normal
 i-Pr=isopropilo
 n-Bu=butilo normal
 i-Bu=isobutilo
 s-Bu=butilo secundario
 25 t-Bu=butilo terciario

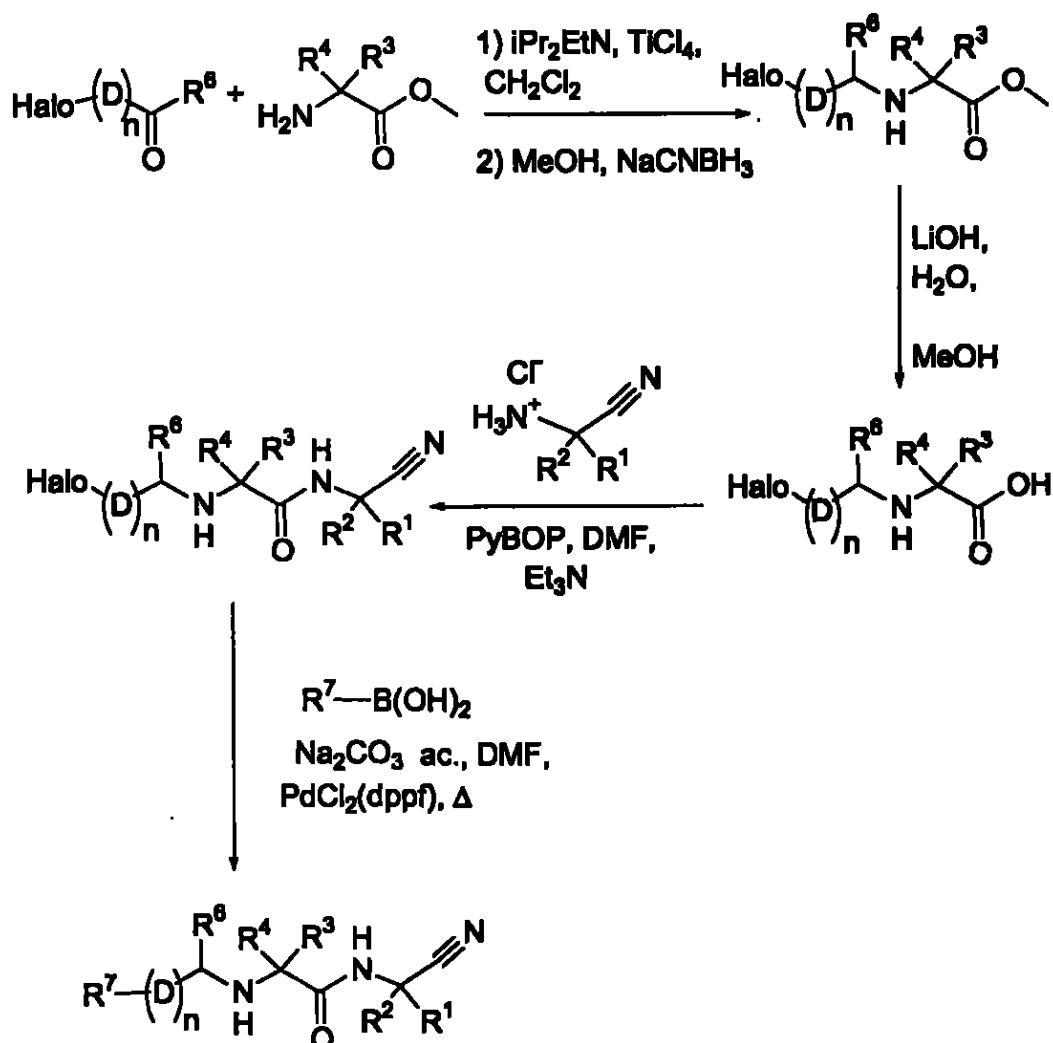
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos generales usando los materiales apropiados y además se ejemplifican mediante los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, compuestos ilustrados en los ejemplos no se han construido para formar sólo el
 30 género que se considera la invención. Los siguientes ejemplos ilustran más detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos
 35 que se indique otra cosa.

ESQUEMAS

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1, que se indica a continuación. De esta manera, un éster -amino puede
- 5 añadirse a una haloalquilcetona para formar un aminal que puede deshidratarse en una imina en presencia de un agente deshidratante tal como TiCl_4 , MgSO_4 o trifluoroacetato de isopropilo. La reducción de la imina con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o borohidruro sódico proporciona la amina. La
- 10 hidrólisis del éster y la formación de la amida con un aminoacetonitrilo sustituido apropiadamente proporciona los compuestos de la presente invención. Si el sustituyente sobre el sistema D es un halógeno, un acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio con un ácido borónico apropiado proporciona más compuestos de la presente invención.

110

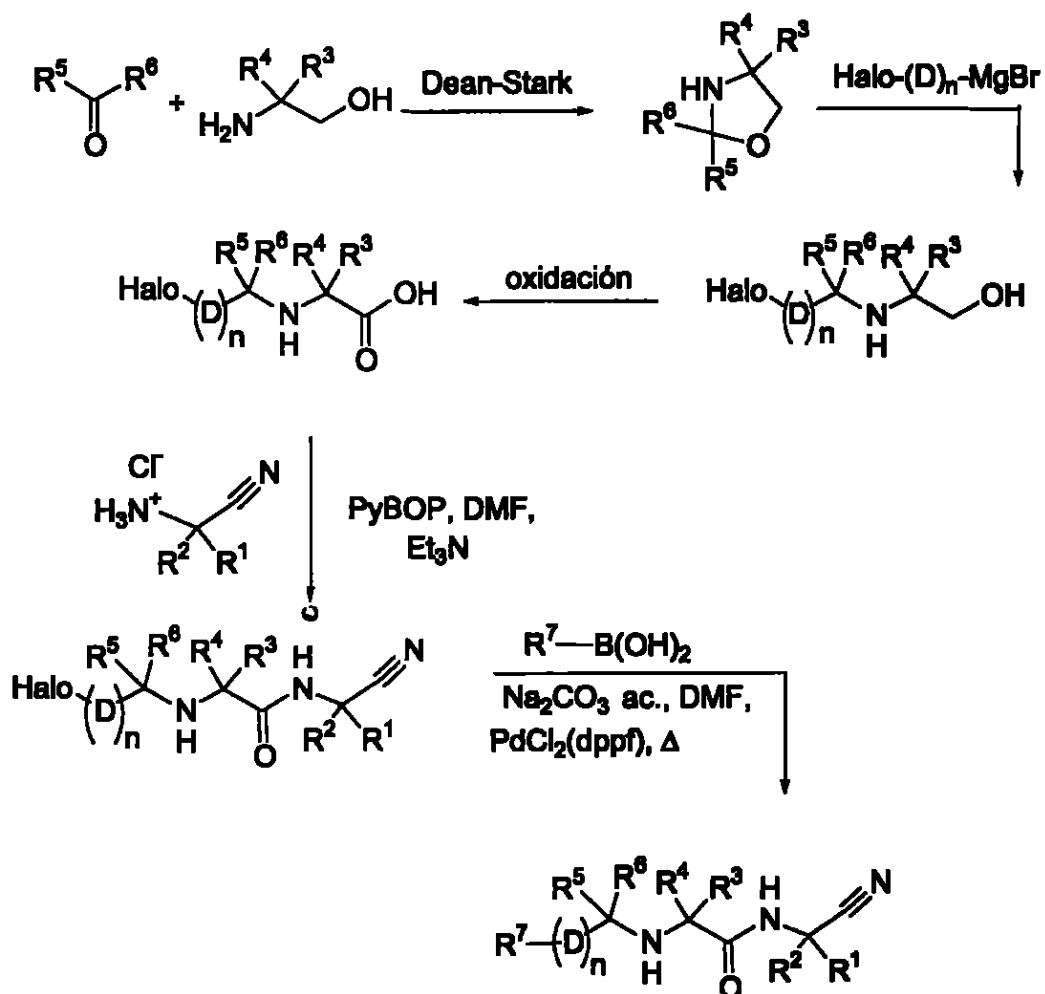
ESQUEMA 1



Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2, como se indica a continuación. Una cetona o aldehído puede condensarse con un aminoalcohol para dar un amina cíclica. El tratamiento con 3 equivalentes de un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio proporcionará el aminoalcohol alquilado apropiado. La oxidación del alcohol con un sistema de cromo tal como una oxidación de Jones o $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$, o como alternativa mediante una oxidación de dos etapas (por ejemplo, cloruro de oxalilo/DMSO/ Et_3N seguido de NaClO) proporcionará el correspondiente ácido carboxílico. El acoplamiento de péptidos y la reacción de Suzuki como ha descrito en el Esquema 1 proporcionará los compuestos de la presente invención.

ESQUEMA 2

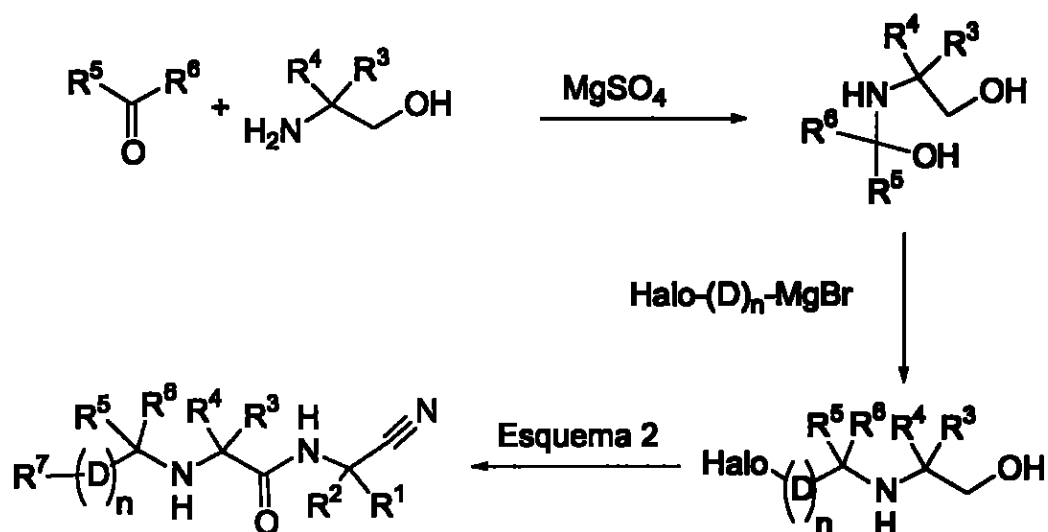
117



- Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3, como se indica a continuación. Una cetona o aldehído puede condensarse con un aminoalcohol para dar un amina cíclico. El tratamiento con múltiples equivalentes de un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio proporcionará el aminoalcohol alquilado apropiado. Este alcohol puede convertirse en los compuestos de la presente invención mediante el procedimiento del Esquema 2.

112

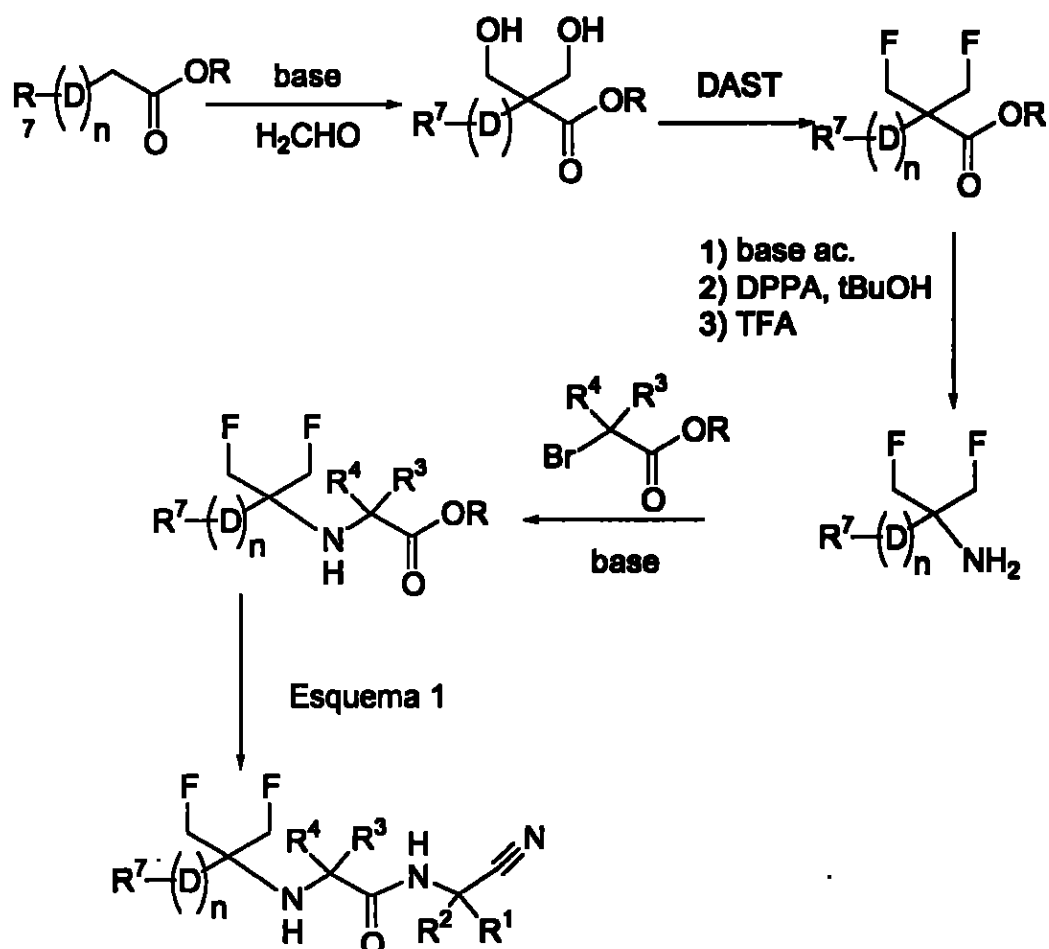
ESQUEMA 3



Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4. Un acetato apropiadamente sustituido puede enolizarse con una base adecuada (incluyendo, pero sin limitación LDA, KHMDS, NaH o nBuLi) y tratarse con paraformaldehído para generar el diol. Este diol puede convertirse en el difluoruro usando un reactivo de fluoración tal como DAST. La hidrólisis del éster seguida de reorganización de Curtius proporcionará después la amina. Esta amina puede desplazar un alfa-bromoéster apropiadamente sustituido para proporcionar el alfa-aminoéster. Éste puede convertirse en los compuestos de la presente invención mediante el procedimiento descrito en el Esquema 1.

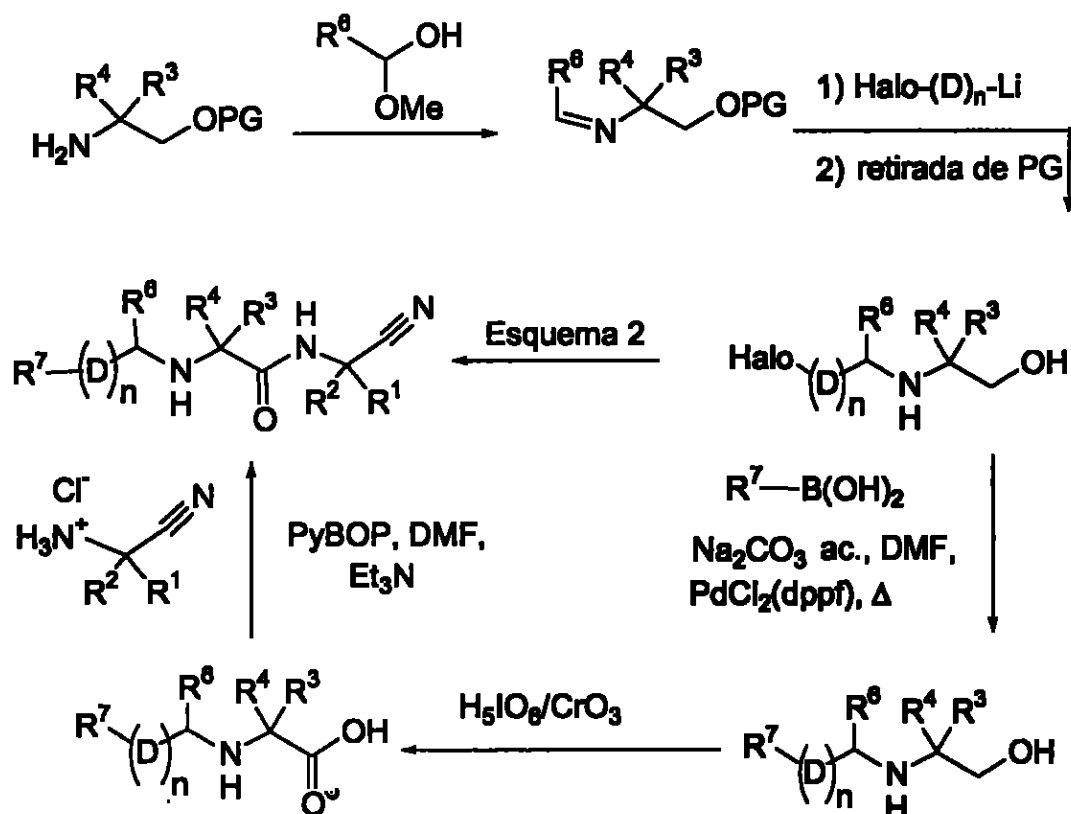
113

ESQUEMA 4



- Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5, como se indica a continuación. Un hemiacetal puede condensarse con un aminoalcohol en el que el resto alcohol se protege con un grupo protector adecuado. El tratamiento de la imina resultante con un reactivo de Grignard o con un reactivo de organolitio proporcionará el aminoalcohol alquilado apropiado. Después, el grupo protector de alcohol puede retirarse y el alcohol puede convertirse en los compuestos de la presente invención por el procedimiento descrito en el Esquema 2 o realizando primero la reacción de Suzuki, seguido de oxidación del alcohol con $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ y después acoplamiento de péptidos.

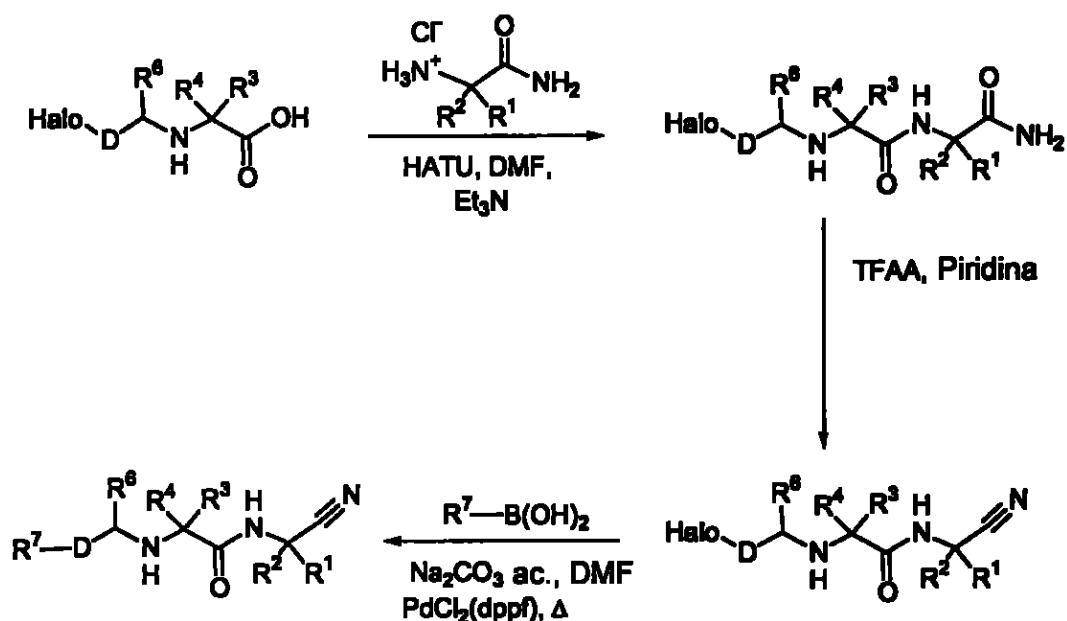
ESQUEMA 5



Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6, como se indica a continuación. El acoplamiento de péptidos de un alfa-aminoácido descrito en los Esquemas 1, 2 ó 5, con una alfa-aminoamida seguido de deshidratación de la amida primaria resultante (Voegel, J. J.; Benner, S. A. *Helv. Chem. Acta* 1996, 79, 1863) proporcionará los compuestos de la presente invención.

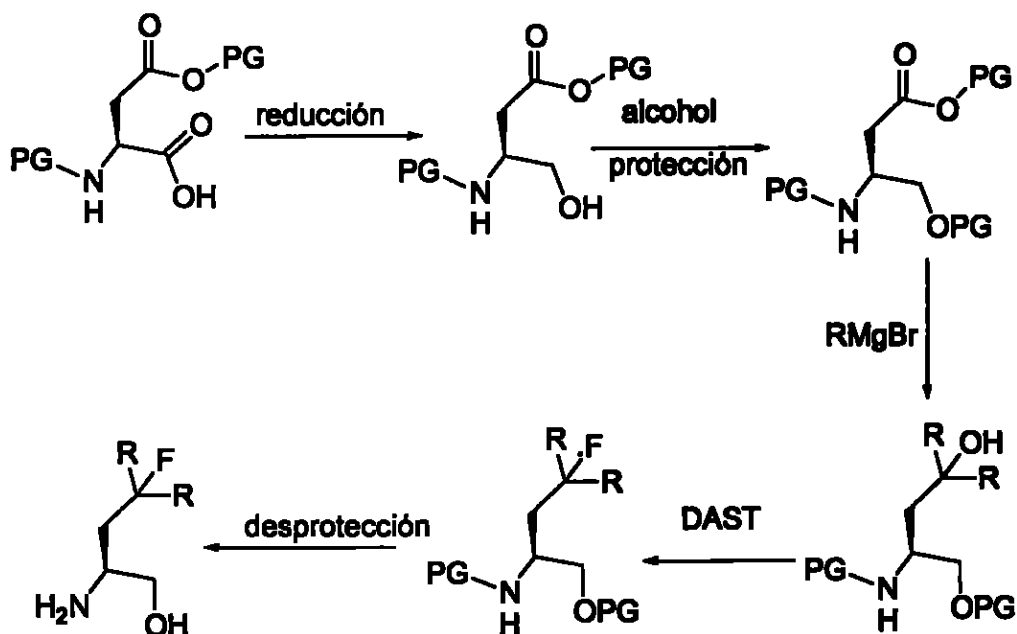
115

ESQUEMA 6



- La síntesis de algunos de los aminoalcoholes usados al principio de los Esquemas 2, 3 y 5 se describe en los Esquemas 7-11. Por ejemplo, la síntesis de (2*S*)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol donde R = Me se describe en el Esquema 7 a continuación. Partiendo con un ácido aspártico diprottegido adecuado el grupo carboxi puede reducirse a un alcohol usando procedimientos bibliográficos convencionales (es decir, formación de anhídrido mixto seguido de reducción con NaBH₄). Después, se puede generar una versión protegida de 2-amino-4-metilpentano-1,4-diol (R = Me) mediante una reacción de Grignard u organolitio apropiada. Finalmente, el resto hidroxí se puede convertir en el flúor deseado usando un agente de fluoración tal como DAST. Después, la versión protegida o no protegida de este aminoalcohol puede convertirse en los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas 1, 2, 3 y 5.

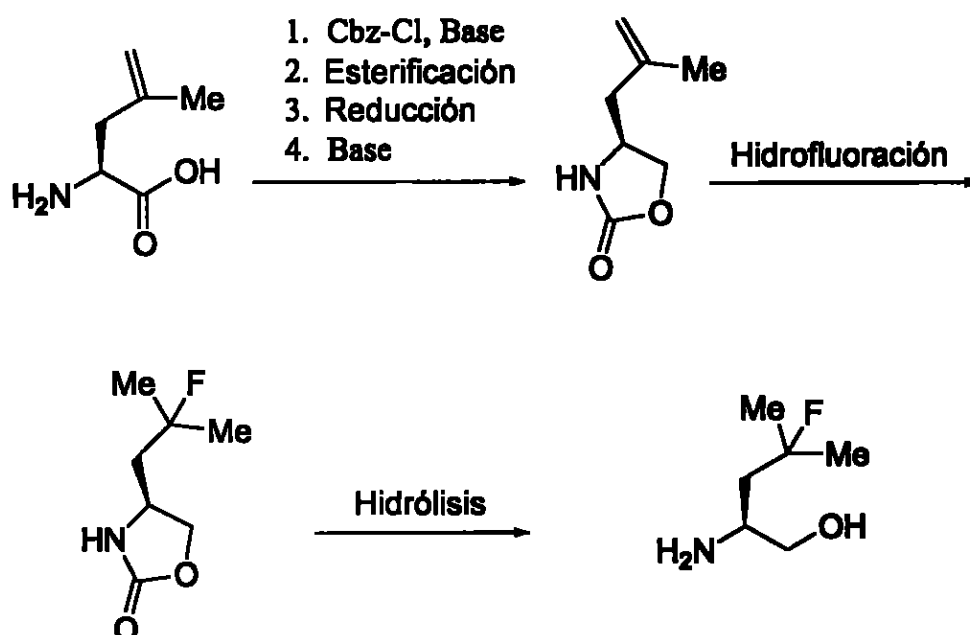
ESQUEMA 7



El 4-fluoroleucinol también puede sintetizarse de acuerdo con el Esquema 8. Se convierte 4,5-deshidroleucina en (4*S*)-4-(2-metilprop-2-enil)-1,3-oxazolidin-2-ona como se describe en el esquema mostrado a continuación. Después, este intermedio se trata con un reactivo de hidrofluoración tal como HF-piridina para dar (4*S*)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,3-oxazolidin-2-ona. Después, la hidrólisis básica (es decir, Ba(OH)₂ o NaOH) produce (2*S*)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol.

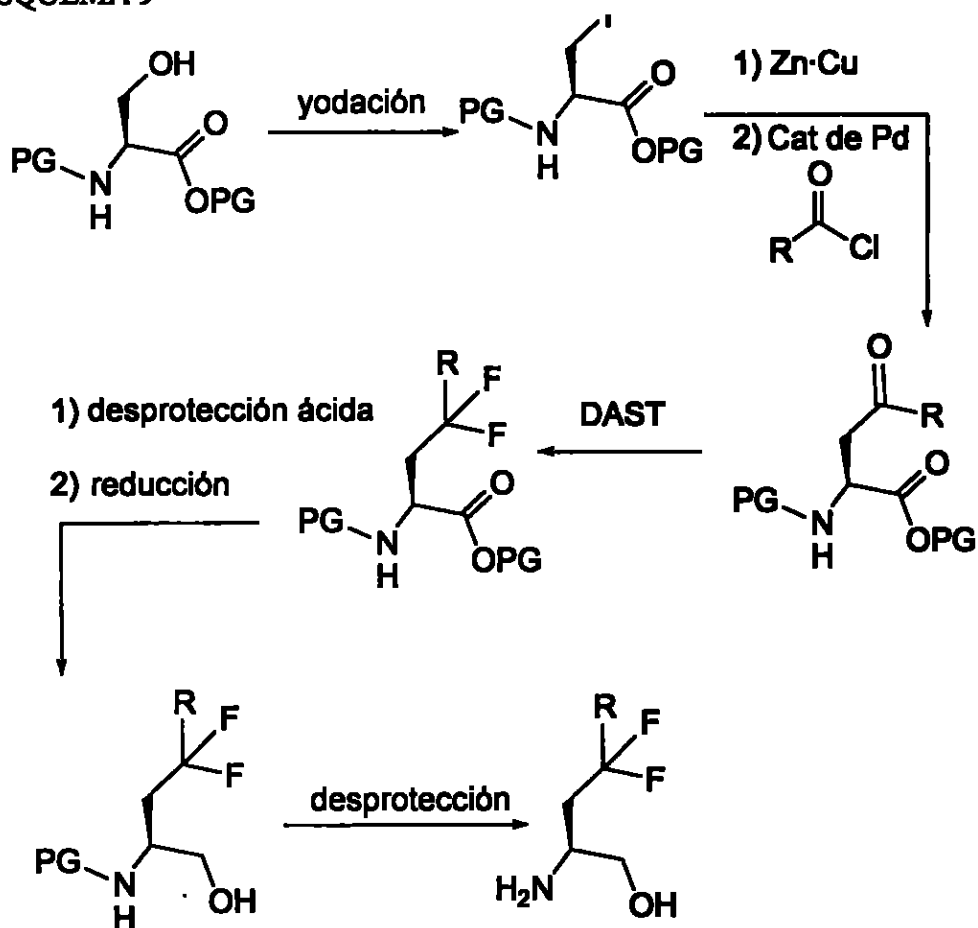
117

ESQUEMA 8



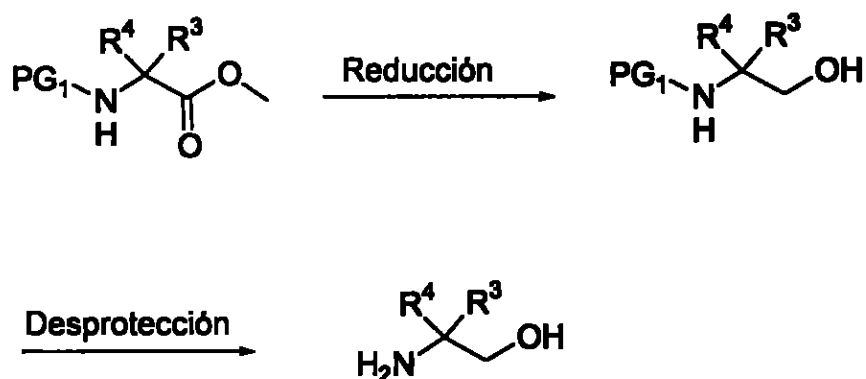
- La síntesis de 4,4-difluoro-L-norvalina donde R = Me se describe en el Esquema 9 mostrado a continuación. Partiendo con una serina desprotegida adecuada,
- 5 la yodación puede realizarse usando un reactivo tal como $(\text{PhO})_3\text{P}^+\text{MeI}^-$. La cincación del yoduro resultante puede realizarse usando acoplamiento de Zn-Cu y TMSCl. Después, el cincato resultante puede experimentar una reacción de acoplamiento catalizada con paladio con cloruro de alcanoilo para generar la cetona. Finalmente, el resto cetona puede convertirse en el derivado difluoro deseado usando un agente de
- 10 fluoración tal como DAST. La versión protegida o no protegida de este aminoácido o aminoalcohol puede convertirse después en los compuestos de la presente invención de acuerdo con los Esquemas 1, 2, 3 y 5.

ESQUEMA 9



Los aminoalcoholes de la presente invención también pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 10. Un aminoácido protegido se reduce con un agente reductor tal como NaBH_4 con o sin un aditivo tal como LiCl , en un disolvente tal como EtOH o un sistema disolvente mixto tal como EtOH o THF . Después, el grupo protector de amino se retira con el procedimiento apropiado de acuerdo con la naturaleza del grupo protector.

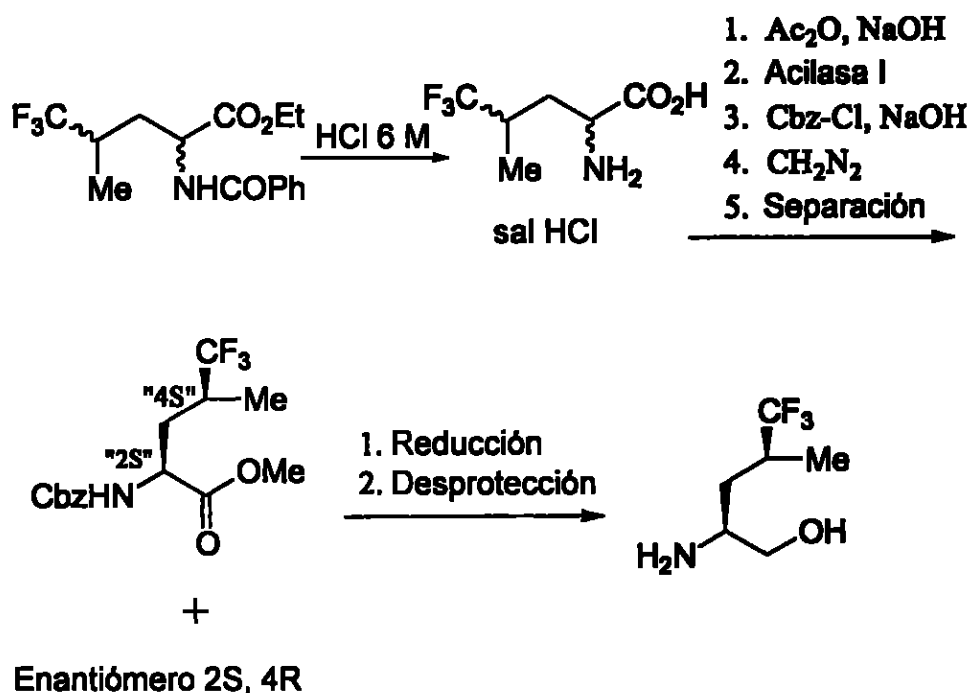
ESQUEMA 10



- La síntesis de (2S,4S)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-1-ol usado en la presente invención se describe en el Esquema 11. La N-benzoil-5,5,5-trifluoroleucina (Ojiima, et. al. J. Org. Chem., 1989, 54, 4511 – 4522) puede hidrolizarse con un ácido acuoso tal como HCl 6 M en condiciones de reflujo. Después, la sal HCl del aminoácido se convierte en la N-acetil-5,5,5-trifluoroleucina y el centro quiral del grupo amino se resuelve mediante un procedimiento enzimático (Synthetic Communications, 1996, 26, 1109 – 1115.). Después, la 5,5,5-trifluoro-L-leucina aislada se protege con un grupo protector tal como carbamato de bencilo y el grupo ácido carboxílico se esterifica. Después, los dos diastereómeros en la posición 4 se separan por cromatografía ultrarrápida en columna. Después, uno de los enantiómeros, el aminoácido protegido (2S,4S) se convierte en el aminoalcohol como se ha descrito en el Esquema 10.

120

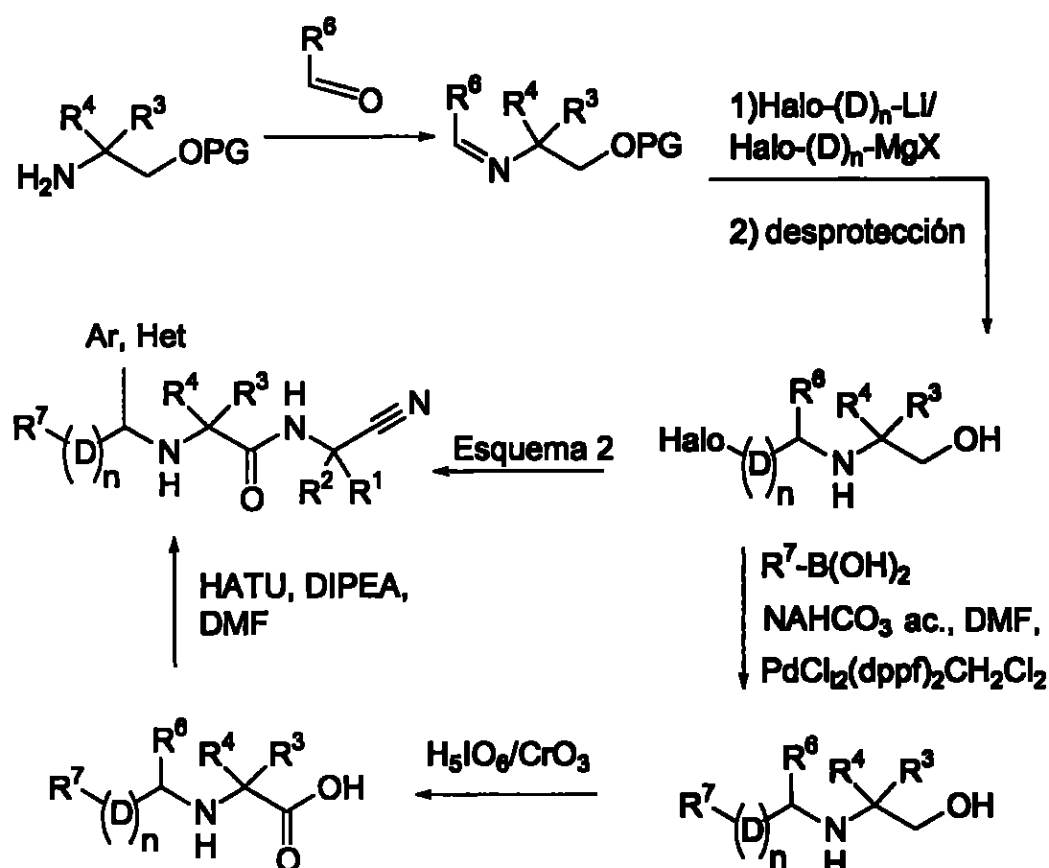
ESQUEMA 11



Los compuestos de la presente invención en la que R^5 es hidrógeno y R^6 es arilo o heteroarilo también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 12 que se muestra a continuación. La condensación de un aldehído de arilo o heteroarilo con un aminoalcohol en el que el resto alcohol se protege con un grupo protector adecuado, seguido de tratamiento de la imina resultante con un reactivo de Grignard o de organolitio de fórmula halo-(D)_n-Li o halo-(D)_n-MgX (en la que D es como se ha definido en el Sumario de la Invención), seguido de retirada del grupo protector de oxígeno proporciona el aminoalcohol alquilado. Después, el aminoalcohol alquilado se convierte en compuestos de la presente invención mediante el procedimiento descrito en el Esquema 2 o realizando primero la reacción de Suzuki con el éster borónico de la fórmula $R^7-B(OH)_2$, después oxidando el alcohol con un agente oxidante adecuado tal como H_5IO_6/CrO_3 para dar el ácido y finalmente tratando el ácido con un aminoacetonitrilo en condiciones de acoplamiento de péptidos como se ha descrito anteriormente.

127

ESQUEMA 12

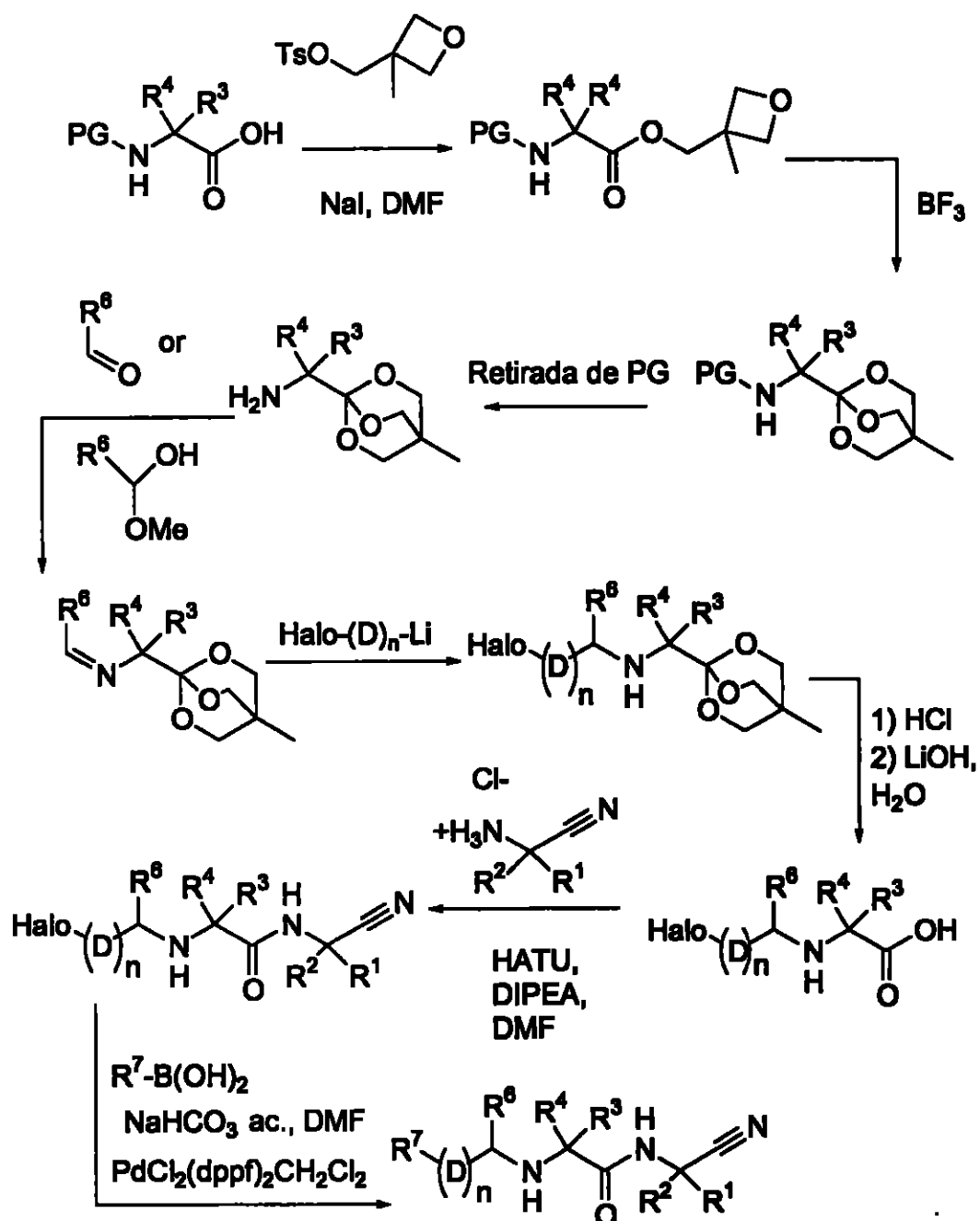


- Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13, como se muestra a continuación. La reacción de un derivado de aminoácido N-protégido adecuadamente con tosilato de oxetano en presencia de yoduro sódico en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida proporciona el éster de oxetano correspondiente que tras el tratamiento con diborano proporciona el ortoéster. La retirada del grupo protector de amino produce una amina que después de la condensación con un aldehído de fórmula R^6CHO (en la que R^6 es arilo o heteroarilo) o a hemiacetal of formula $\text{R}^6\text{C}(\text{OH})(\text{OR})$ (donde R es un grupo alquilo) en las condiciones de reacción descritas anteriormente proporciona una imina. El tratamiento de la imina con un reactivo de Grignard o de organolitio en las condiciones de reacción descritas anteriormente proporciona un derivado N-alquilado.
- La retirada del ortoéster proporciona el ácido carboxílico correspondiente que después se convierte en los compuestos de la presente invención por condensación con un aminoacetonitrilo en condiciones de acoplamiento de péptidos, seguido de reacción de

124

Suzuki como se ha descrito anteriormente.

ESQUEMA 13

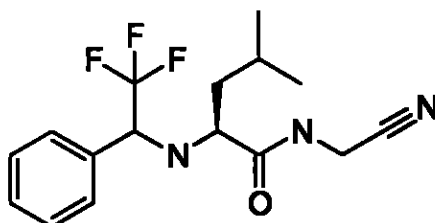


Los siguientes ejemplos describen la síntesis de los compuestos seleccionados

5 de la presente invención.

EJEMPLO 1

Síntesis de N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-L-leucinamida



A una solución de clorhidrato de éster metílico de (975 mg, 5,37 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadieron 2,2,2-trifluoroacetofenona (0,75 ml, 5,34 mmol) y diisopropiletilamina (3,5 ml, 20 mmol). Se añadió gota a gota TiCl_4 (0,55 ml, 5,0 mmol) en 0,45 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante la noche. Después, se añadió más TiCl_4 (0,4 ml, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió una solución de NaCNBH_3 (1050 mg, 16,7 mmol) en MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, después se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ISCO (gradiente de acetato de etilo del 30% al 90%/hexanos) proporcionó *N*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucinato de metilo.

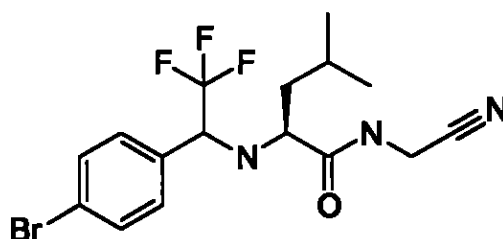
A una solución a temperatura ambiente de *N*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucinato de metilo (150 mg, 0,50 mmol) en 2:1 de THF/MeOH se le añadió LiOH 1 M. La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato a pH 3,5. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar *N*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucina.

Una mezcla de *N*-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucina (149 mg, 0,50 mmol), clorhidrato de aminoacetonitrilo (102 mg, 1,1 mmol) y PyBOP (260 mg, 0,50 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche, después se vertió en tampón fosfato a pH 3 y se extrajo con 3:1 de éter/acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna ISCO (gradiente de acetato de etilo del 20% al 50% /hexanos) proporcionó *N*¹-(cianometil)-*N*²-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-L-leucinamida en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. EM (+IQPA): 313,9 [M+1].

EJEMPLO 2

Síntesis de *N*²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida

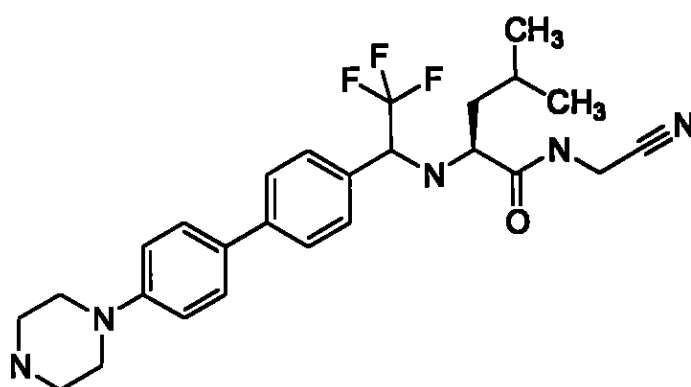
30



Usando el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida. EM (-IEN): 403,9, 405,9 [M-1]⁻

EJEMPLO 3

5 Síntesis de N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida



A N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida
 10 (242 mg, 0,60 mmol) y ácido 4-[4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-piperazinil]feniloborónico (220 mg, 0,72 mmol) en DME (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno anhidro se le añadió carbonato sódico acuoso 2 M (0,9 ml, 1,8 mmol) seguido del catalizador PdCl₂ (dppf) (63 mg, 0,077 mmol). La reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre
 15 Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc en hexano para producir (4'-{1-[[[(1S)-1-[[[(cianometil)amino]carbonil]-3-metilbutil]amino]-2,2,2-trifluoroetil]-1,1'-bifenil-4-il)-1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo.

A (4'-{1-[[[(1S)-1-[[[(cianometil)amino]carbonil]-3-metilbutil]amino]-2,2,2-trifluoroetil]-1,1'-bifenil-4-il)-1-piperazinacarboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno anhidro se le añadió gota a gota MeSO₃H (125 l, 1,9 mmol) durante 15 min y la reacción se dejó proceder durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua +

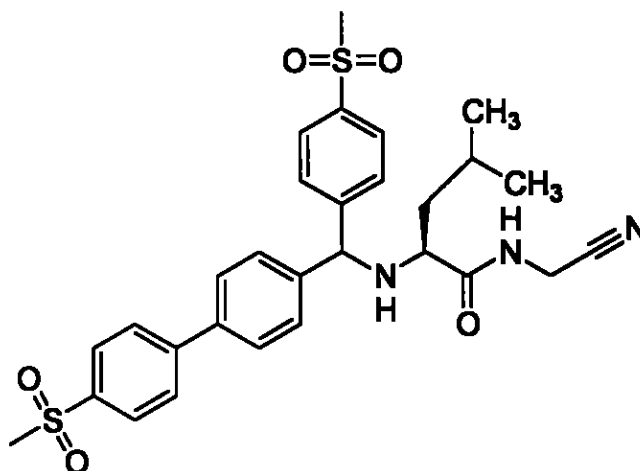
125

NaHCO₃ saturado para ajustar el pH a 7,5. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía usando gel de sílice eluido con NH₄OH conc./MeOH/CH₂Cl₂, (1/10/89) para producir *N*'-(cianometil)-*N*²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-

5 leucinamida en forma de una espuma amarilla clara. EM (+IEN): 488,3 [M+1]⁺.

EJEMPLO 4

Síntesis de *N*'-(Cianometil)-*N*²-{[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il][4-(metilsulfonyl)fenil]metil}-L-Leucinamida



10

Etapas 1:*N*'-{(4-Bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metileno}-L-leucinato de metilo

Una solución de (4-bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metanona (202 mg, 0,59 mmol), clorhidrato del éster metílico de L-leucina (328 mg, 2,0 mmol) y ácido canforsulfónico (52 mg, 0,22 mmol) en tolueno se calentó a reflujo durante 18 horas usando un purgador Dean-Stark. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía usando EtOAc y hexano como eluyente para dar una mezcla 1:1 del compuesto del título y la (4-bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metanona de partida.

20 Etapas 2:*N*'-{(4-Bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil}-L-leucinato de metilo

A una solución de una mezcla 1:1 de *N*'-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metileno}leucinato de metilo y (4-bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metanona de la etapa 1 (185 mg, ~0,2 mmol) en ácido acético/metanol (1:3, 4 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (~400 mg) cada 30 min durante 2 días (la adición se interrumpió durante la noche) usando un embudo de adición de sólidos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua,

25

125

la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía usando EtOAc y hexano como eluyente. Se obtuvo *N*-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-L-leucinato de metilo en forma de una goma incolora y se obtuvo (4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metanol en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: *N*-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-L-leucina

A una solución de *N*-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-L-leucinato de metilo de la etapa 2 (81 mg, 0,17 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió LiOH 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se repartió entre EtOAc y agua + HCl 1 N (0,5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora.

Etapa 4: *N*²-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida

A una solución de *N*-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-L-leucina de la etapa 3 (76 mg, 0,17 mmol), HATU (146 mg, 0,38 mmol), se le añadió clorhidrato de aminoacetonitrilo (52 mg, 0,56 mmol) en DMF (1,1 ml) enfriada a -10°C, *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol). La reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante 18 h y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora.

Etapa 5: *N*¹-(cianometil)-*N*²-{[4-(metilsulfonil)fenil][4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida

Una mezcla heterogénea de *N*²-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil}-*N*¹-(cianometil)-L-leucinamida de la etapa 4 (72 mg, 0,15 mmol), ácido 4-(metiltio)feniloborónico (37 mg, 0,22 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (1 ml) y carbonato sódico acuoso 2 M se degasificó al vacío y se purgó con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (19 mg, 0,023 mmol), seguido de degasificación y purgado con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 16 horas con agitación eficaz. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH₄OAc acuoso al 25% p/v. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora.

127

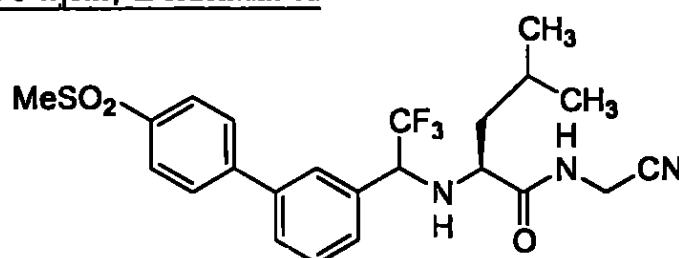
Etapu 6: N^1 -(Cianometil)- N^2 -{[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il][4-(metilsulfonyl)fenil]metil}-L-Leucinamida

A una solución de N^1 -(cianometil)- N^2 -{[4-(metilsulfonyl)fenil][4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida (63 mg, 0,12 mmol), tungstato sódico dihidrato (2 mg, 0,006 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (4 mg, 0,01 mmol) se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% p/v (100 μ l, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua + NaHSO₃ 1 M (~3:1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora.

EM (+IEN): 568,2 [M+1]⁺.

EJEMPLO 5

Síntesis de N^1 -(cianometil)- N^2 -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-3-il]etil}-L-leucinamida

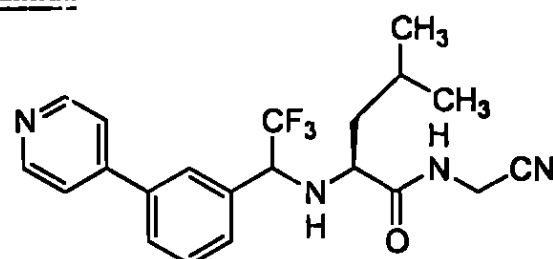


Usando el procedimiento descrito para el ejemplo 8, donde se substituyó N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida por N^2 -[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma incolora.

EM (+IEN): 482,2 [M+1]⁺.

EJEMPLO 6

Síntesis de N^1 -(cianometil)- N^2 -[2,2,2-trifluoro-1-(3-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida



Usando el procedimiento descrito para el ejemplo 8, donde se substituyó N^2 -[1-

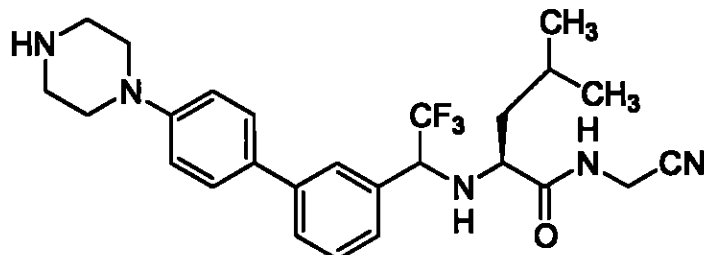
(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N' -(cianometil)-L-leucinamida por N^2 -[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N' -(cianometil)-L-leucinamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma incolora.

EM (+IEN): 405,1 $[M+1]^+$.

5

EJEMPLO 7

Síntesis de N' -(cianometil)- N^2 -[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-3-il)etil]-L-leucinamida



10

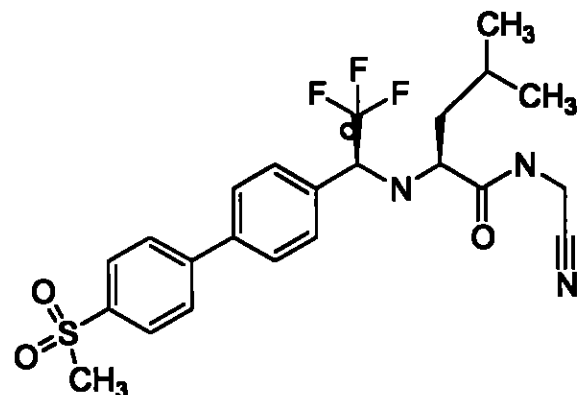
Usando el procedimiento descrito para el ejemplo 3, donde se substituyó N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N' -(cianometil)-L-leucinamida por N^2 -[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N' -(cianometil)-L-leucinamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma incolora.

EM (+IEN): 488,3 $[M+1]^+$.

15

EJEMPLO 8

Síntesis de N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida



20

Etapa 1: Preparación de (2S)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilpentan-2-amina

A una solución en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente de L-leucinol (6,0 g) se le añadieron trietilamina (11 ml), DMAP (0,1 g) y cloruro de t-

butildimetilsililo (8,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se le añadió agua. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título, un residuo que se usó como tal en la siguiente reacción. ¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,22-1,02 (m, 2H), 0,88 (m, 15H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de (2S)-1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-4-metil-N-[(1E)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina

Una solución en tolueno (300 ml) de (2S)-1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-4-metilpentan-2-amina de la etapa 1 (50 g) y hemiacetal metílico de trifluoroacetaldehído (35 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas tiempo durante el cual se recogió el agua en un purgador Dean-Stark. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó sobre SiO₂ usando hexanos y acetato de etilo (9:1) como eluyente para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,88 (m, 1H), 3,76-3,45 (m, 3H), 1,60-1,25 (m, 3H), 0,88 (m, 15H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de (2S)-2-{{[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino}-4-metilpentan-1-ol

Se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 42 ml) a una solución en THF (400 ml) de 1,4-dibromobenceno (25,8 g) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución en THF (30 ml) de (2S)-1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-4-metil-N-[(1E)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina (31 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después, se vertió lentamente en una mezcla de acetato de etilo (500 ml), agua (2), hielo (300 g) y cloruro amónico (100 g) con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo, que se usó como tal. El residuo de antes se disolvió en THF (250 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución en THF 1 M de fluoruro de t-butilamonio (110 ml) y la mezcla se hizo reaccionar durante 4 horas. Se vertió en acetato de etilo (300 ml), agua (2) y cloruro amónico (100 g) con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un

residuo que se purificó sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos (de 1:5 a 1:4) como eluyente para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,6 (2H, d), 7,45 (2H, d), 4,55 (1H, m), 3,65-3,7 (1H, m), 3,5-3,55 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,25-2,35 (1H, m),
5 1,65-1,75 (1H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,2-1,3 (1H, m), 0,75-0,9 (6H, dd).

Etapla 4:Preparación de (2S)-4-metil-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentan-1-ol

Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión hecha del bromuro de la etapa 3 (27,7 g), ácido 4-(metiltio)feniloborónico (15,7 g), Na₂CO₃ 2 M
10 (100 ml) y n-propanol (500 ml) durante 15 minutos. Después, se añadió una mezcla 1:3 (3,5 g) de Pd (OAc)₂ y PPh₃ y la reacción se calentó a 70°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se vertió sobre agua (2) y hielo (500 g). La capa de acetato de etilo se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo
15 (200 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con NaOH 0,5 N (2 x 200 ml), con NH₄Cl acuoso y salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La retirada del disolvente dejó un residuo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos (de 1:4 a 1:3) y de nuevo con acetona y tolueno (1:10). El residuo se disolvió en hexanos calientes (200 ml) y la
20 solución se dejó enfriar a 0°C con agitación. El sólido obtenido se filtró y se secó para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,7 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,6 (2H, d), 7,35 (2H, d), 4,5-4,6 (1H, m), 3,7 (1H (OH), m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 2,7 (1H, m), 2,5 (3H, s), 2,3-2,4 (1H (NH), m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,2-1,4 (3H, m), 0,8-0,9 (6H, dd).

25 **Etapla 5:Preparación de (2S)-4-metil-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentan-1-ol**

A una solución a 0°C del sulfuro (19 g) de la etapa 4 en tolueno (400 ml) se le añadieron Na₂WO₄•2H₂O (0,16 g) y Bu₄NHSO₄ (0,81 g). Después, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (12,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura
30 ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se vertió lentamente sobre una mezcla de hielo, tiosulfato sódico acuoso diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó sobre SiO₂
35 usando acetato de etilo y hexanos (1:1) como eluyente para producir el producto.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 8,05 (2H, d), 8,0 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,7 (2H, d), 4,6-4,7 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,2 (3H, s), 2,7-2,8 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 1,2-1,5 (2H, m), 0,8-0,95 (6H, dd).

5 Etapa 6: Preparación de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucina

Una suspensión de $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (529 ml de 0,44 M en CH_3CN ; véase la Nota a continuación) se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución del alcohol de la etapa 5 (20 g) en CH_3CN (230 ml). La mezcla se agitó a $0-5^\circ\text{C}$ durante 3,5 horas. Se vertió en Na_2HPO_4 a pH 4 (1,5) con agitación vigorosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 250 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera (1:1), con NaHSO_3 acuoso diluido y salmuera. El extracto orgánico se secó con sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad para producir un residuo que se filtró en dos lotes durante la siguiente purificación.

15 El ácido bruto de antes (10 g) se disolvió en acetato de isopropilo (250 ml) y se extrajo en NaOH 0,1 N frío (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con éter dietílico (250 ml) y después se acidificaron lentamente con HCl 6 N a pH 4. El ácido carboxílico se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 250 ml) y la capa de acetato de isopropilo se secó y se concentró para producir el producto esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa la siguiente etapa.

20 Nota: El reactivo de oxidación ($\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$) se preparó como se describe en Tetrahedron Letters 39 (1998) 5323-5326 pero usando HPLC calidad CH_3CN (contiene agua al 0,5%); no se añadió agua.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 8,05 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,65 (2H, d), 4,45-4,55 (1H, m), 3,55-3,6 (1H, m), 3,2 (3H, s), 2,8-3,0 (m ancho, NH/OH) 1,95-2,05 (1H, m), 1,55-1,6 (2H, m), 0,9-1,0 (6H, m).

25 Etapa 7: Preparación de N^1 (cianometil)- N^2 [(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida

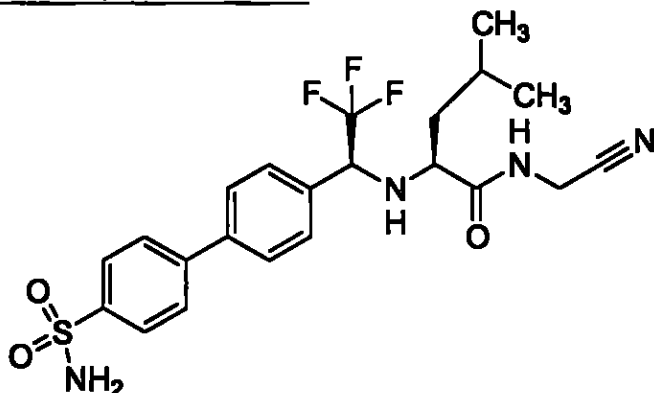
A una solución en DMF (200 ml) del ácido de la etapa 7 (9 g) se le añadieron hexafluorofosfato benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (11,6 g), clorhidrato de aminoacetonitrilo (3,94 g) y la mezcla se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota trietilamina (9,9 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se vertió en hielo y bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 usando acetato de etilo y hexanos (1:1). Después, el

compuesto del título se agitó en éter dietílico durante 16 horas, se filtró y se secó (p.f. 140,5°C).

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,0 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,65 (2H, d), 4,35-4,45 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,65-2,7 (1H, m),
5 1,85-1,95 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 0,85-0,95 (6H, m).

EJEMPLO 9

Síntesis de N²{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹ (cianometil)-L-leucinamida



10 Etapla 1: Preparación de N²[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹ (cianometil)-L-leucinamida

Una suspensión de H₃IO₆/CrO₃ (1925 ml de 0,44 M en CH₃CN; véase la Nota de la etapa 6, ejemplo 8) se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de (2S)-2-[[[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-4-metilpentan-1-ol de la
15 etapa 4, Ejemplo 8 (60 g) en CH₃CN (1500 ml). La mezcla se agitó a 0-5°C durante 3,5 horas. Se vertió en Na₂HPO₄ (2,5) a pH 4 con agitación vigorosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera (1:1), con NaHSO₃ acuoso diluido y con salmuera. El extracto orgánico se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir N-
20 [(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucina usada como tal el siguiente acoplamiento con aminoacetonitrilo.

A una solución en DMF (1500 ml) del ácido bruto (46 g) se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (71,5 g) y clorhidrato de aminoacetonitrilo (25,4 g) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a
25 gota trietilamina (60,8 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se vertió en hielo y bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se

secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo y hexanos (de 1:3 a 1:2) para producir el compuesto del título suficientemente puro para el uso en la siguiente etapa.

- 5 ¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,95-8,05 (s a, NH), 7,6 (2H, d), 7,45 (2H, d), 4,4 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 0,85-0,95 (6H, m).

Etapa 2: Preparación de N¹-(cianometil)-N²{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida

- 10 Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión en DMF (700 ml) de N²[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹ (cianometil)-L-leucinamida de la etapa 1 (28,5 g), bis(pinacolato)diboro (23 g) y acetato potásico (24 g) durante 15 minutos seguido de la adición de complejo (1:1) de [1,1'-bis(difenilofosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (2,9 g). La mezcla se calentó a 65°C y
15 se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y hexanos (1:1, 300 ml) y se vertió sobre agua (2) y hielo (500 g). La capa orgánica se separó y además la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y hexanos (1:1, 3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La
20 retirada del disolvente dejó un residuo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando acetato de etilo y hexanos (1:2) para producir el boronato.

- ¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,95-8,05 (s a, NH), 7,7-7,8 (2H, d), 7,45-7,55 (2H, d), 4,3-4,4 (1H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,15-1,4 (12H, m; también había presente un poco de
25 pinacol como contaminante), 0,85-0,95 (6H, m).

Etapa 3: Preparación de N²{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹ (cianometil)-L-leucinamida

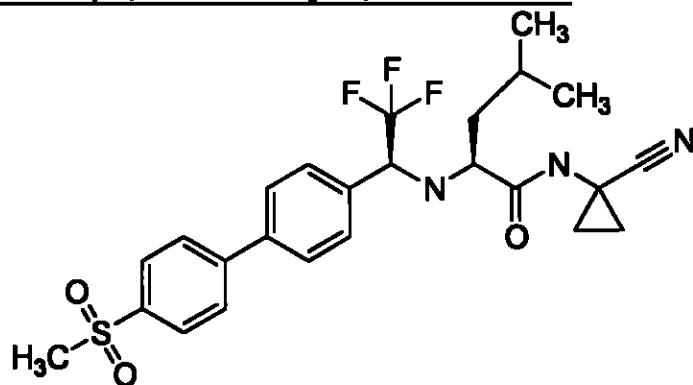
- Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión hecha del boronato de la etapa 2 (4 g), 4-bromobencenosulfonamida (3,3 g), Na₂CO₃ 2 M (20
30 ml) y n-propanol (100 ml) durante 15 minutos. Después, se añadió una mezcla 1:3 (0,25 g) de Pd (OAc)₂ y PPh₃ y la reacción se calentó a 85°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se vertió sobre agua (500 ml) y hielo (100 g). La capa de acetato de etilo se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de
35 etilo (100 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con NaHCO₃

acuoso diluido y salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La retirada del disolvente dejó un residuo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo, hexanos y diclorometano (de 2:3:0,1 a 1:1:0,1). Después, el producto se agitó en éter dietílico durante 16 horas, se filtró y se secó para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8-8,1 (3H, m), 7,9 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,65 (2H, d), 6,6-6,7 (2H, m), 4,4 (1H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 3,5 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 1,9 (1H, m), 1,45-1,6 (2H, m), 1,4-1,6 (4H, m), 0,9-1,0 (6H, m).

EJEMPLO 10

10 Síntesis de N¹ (1-cianociclopropil)-N² {(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida

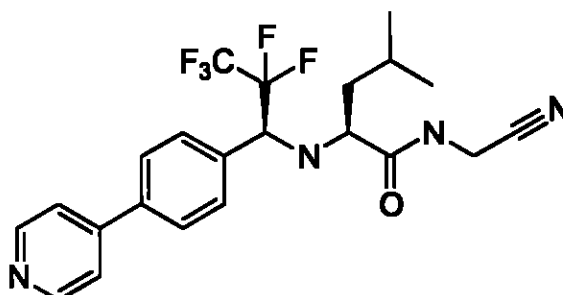


A una mezcla de N-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucina del Ejemplo 8 (0,83 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,78 g), clorhidrato de ciclopropilamina (0,466 g) en DMF (18 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (0,9 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 horas y después se vertió en cloruro amónico acuoso diluido y éter dietílico. La capa de éter se separó y además la acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos de éter combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó en SiO₂ usando acetato de etilo y hexanos (1:1) como eluyente, seguido de agitación suave en éter dietílico para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,15 (1H, s a), 8,05 (2H, d), 8,0 (2H, d), 7,8 (2H, d), 7,65 (2H, d), 4,35-4,45 (1H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,2 (3H, s), 2,65-2,7 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,3-1,6 (5H, m), 1,05-1,15 (1H, m), 0,85-0,95 (6H, m).

EJEMPLO 11

Síntesis de N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)propil]-L-leucinamida



Etapla 1: Preparación de (4S)-4-isobutil-2-(pentafluoroetil)-1,3-oxazolidina

Se disolvieron pentafluoropropanal metil hemiacetal (14,9 g, 82,8 mmol) y L-leucinol (9,7 g, 82,8 mmol) en 100 ml de benceno y se calentaron a reflujo durante la noche en un matraz equipado con un tubo Dean-Stark. La solución resultante se enfrió y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapla 2: Preparación de (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino)-4-metilpentan-1-ol

A una solución a -78°C de dibromobenceno (9,85 g, 41,8 mmol) en 100 ml de THF se le añadió nBuLi (16,5 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 41,2 mmol), dando una suspensión pegajosa. Después de agitar durante 10 min, se añadió una solución de (4S)-4-isobutil-2-(pentafluoroetil)-1,3-oxazolidina (3,3 g, 13 mmol) en 3 ml de THF dando una solución parda oscura. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, después se vertió en cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con éter. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 10% al 40%/hexanos) dio el compuesto del título en forma de un único diastereómero.

Etapla 3: Preparación de N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida

La muestra total de (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino)-4-metilpentan-1-ol (1,6 g, 4,0 mmol) se convirtió en el compuesto del título usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapas 6 y 7. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 15% al 80%/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido.

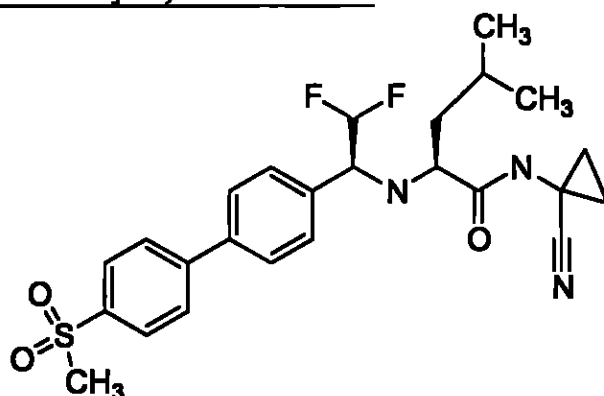
^1H RMN (CD_3COCD_3 , 500 MHz) δ 7,8 (1H, a), 7,55 (2H, m), 7,40 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 3,95 (2H, m), 3,33 (1H, m), 2,75 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,5 (1H, m), 1,38 (1H, m), 0,88 (6H, dd).

Etapa 4: Preparación de N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)propil]-L-leucinamida

- A una solución de N^2 -[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida (82 mg, 0,18 mmol), ácido 4-piridilborónico (30 mg, 0,24 mmol) y PdCl_2 (dppf) (14 mg, 0,02 mmol) en 2,5 ml de DMF se le añadió Na_2CO_3 2 M (0,25 ml). La mezcla se calentó a 95°C durante 2,5 h, después se enfrió y se repartió entre Na_2CO_3 ac. y éter. La fase acuosa se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo del 65% al 95%/hexanos) proporcionó el compuesto del título.
- ^1H RMN (CD_3COCD_3 , 500 MHz) δ 8,66 (2H, m), 7,85 (1H, a), 7,81 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,62 (2H, m), 4,5-4,6 (1H, m), 3,95 (2H, m), 3,4 (1H, m), 2,81 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,42 (1H, m), 0,92 (6H, dd).

EJEMPLO 12

- Síntesis de N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1*S*)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida



Etapa 1: Preparación de (2*S*)-1-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-4-metilpentan-2-amina

- Preparada como en la Etapa 1 del Ejemplo 8,
- Etapa 2: Preparación de (2*S*)-1-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-*N*-[(1*E*)-2,2-difluoroetilideno]-4-metilpentan-2-amina

- Una mezcla de (2*S*)-1-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-4-metilpentan-2-amina (8,5 g, 36,8 mmol) y difluoroacetaldehído etil hemiacetal (5,0 g, 39,7 mmol) en benceno se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se pasó a través de una columna corta de sílice y se eluyó con hexanos:EtOAc (10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

137

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 7,72 (m, 1H), 6,12 (dt, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,36 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,95 – 0,78 (m, 15H), 0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

5 Etapa 3: Preparación de (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]amino)-4-metilpentan-1-ol

Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,43 ml) a una solución a -70°C en THF (8,5 ml) de 1,4-dibromobenceno (884 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución en THF (8,5 ml) de (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metil-*N*-[(1*E*)-2,2-difluoroetilideno]pentan-2-amina (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada helada de cloruro amónico con agitación vigorosa y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó sobre SiO_2 usando un gradiente de hexanos y acetato de etilo (de 90:10 a 75:25) como eluyente para producir (2S)-*N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilpentan-2-amina. Se disolvió (2S)-*N*-[(1S)-1-(4-Bromofenil)-2,2-difluoroetil]-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilpentan-2-amina (200 mg) en CH_3CN (4 ml) y la solución se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota HF-piridina (40 l) y la mezcla se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se le añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó sobre SiO_2 usando un gradiente de hexanos y acetato de etilo (de 80:20 a 60:40) como eluyente para producir el compuesto del título.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 7,6 (2H, d), 7,45 (2H, d), 6,0 (1H, dt), 4,25 (1H, m), 3,65 (1H, t), 3,5-3,55 (1H, m), 3,3-3,35 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,2-1,3 (1H, m), 0,9 (3H, d), 0,8 (3H, d).

30 Etapa 4: Preparación de *N*-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]-L-leucina

Una suspensión de $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ (5,5 ml de 0,40 M en CH_3CN ; véase la Nota a continuación) se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución del alcohol de la etapa 3 (250 mg) en CH_3CN (3,7 ml). La mezcla se agitó a $0-5^\circ\text{C}$ durante 3,5 horas. Después de este periodo, se añadieron 2,0 ml del oxidante. Después de 1,5 horas, la mezcla se vertió en tampón Na_2HPO_4 (0,4 g en 10 ml) con agitación vigorosa y la

140

mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera (1:1), NaHSO₃ acuoso diluido y salmuera. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título que se usó sin purificación.

- 5 Nota: El reactivo de oxidación (H₅IO₆/CrO₃) se preparó como se describe en Tetrahedron Letters 39 (1998) 5323-5326 pero usando HPLC de grado CH₃CN (contiene agua al 0,5%); no se añadió agua.

10 ¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,55 (2H, d), 7,4 (2H, d), 6,05 (1H, dt), 3,95-4,05 (1H, m), 3,45 (1H, t), 2,7-3,0 (m a, NH/OH), 1,85-1,95 (1H, m), 1,5 (2H, t), 0,95 (3H, d), 0,9 (3H, d).

Etapas 5: Preparación de N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida

- 15 A una solución en DMF (2 ml) del ácido de la etapa 4 (258 mg) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (337 mg) y clorhidrato de 1-aminociclopropanecarbonitrilo (175 mg). Después de agitar durante 1 min, se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,45 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando hexanos y acetato de etilo (de 80:20 a 50:50) para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,05 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,4 (2H, d), 6,05 (1H, dt), 3,95-4,05 (1H, m), 3,25-3,3 (1H, m), 2,4-2,45 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,4-1,55 (2H, m), 0,95-1,1 (2H, m), 0,95 (6H, t).

- 25 Etapas 6: Preparación de N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida

- 30 Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión del bromuro de arilo de la etapa 5 (65 mg), ácido 4-(metiltio)fenilborónico (40 mg), Na₂CO₃ 2 M (0,22 ml) y DMF (1,0 ml) durante 5 minutos. Después, se añadió PdCl₂dppf y la reacción se calentó a 80°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa de acetato de etilo se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. La retirada del disolvente dejó un residuo que se purificó por cromatografía
- 35

sobre SiO₂ usando un gradiente de hexanos y acetato de etilo (de 90:10 a 50:50) para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,1 (1H, m), 7,6-7,65 (4H, m), 7,45 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,05 (1H, dt), 3,9-4,0 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 2,5 (3H, s), 2,35-2,4 (1H, m),
5 1,8-1,9 (1H, m), 1,3-1,5 (4H, m), 0,85-1,0 (8H, m).

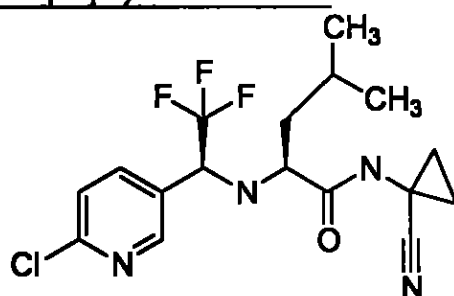
Etapa 7: Preparación de N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida

A una solución del sulfuro (50 mg) de la etapa 6 en tolueno (1,0 ml) y acetato de etilo (0,1 ml) se le añadieron Na₂WO₄•2H₂O (1 mg) y Bu₄NHSO₄ (2 mg).
10 Después, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% (30 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en tiosulfato sódico acuoso diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al
15 vacío para producir un residuo que se purificó sobre SiO₂ usando hexanos y acetato de etilo (de 50:50 a 0:100) seguido de diclorometano y éter dietílico (90:10) como eluyente para producir el compuesto del título.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,15 (1H, m), 8,0 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,55 (2H, d), 6,1 (1H, dt), 4,0-4,1 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,4-2,5
20 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,4-1,55 (4H, m), 0,85-1,05 (8H, m).

EJEMPLO 13

Síntesis de N²-[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida



25

Etapa 1: Preparación de (2S)-2-([(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]amino)-4-metilpentan-1-ol

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (2,5 g, 13 mmol) en éter (30 ml) a -78°C se le añadió n-butilitio (13 mmol, 2,5 M en hexano). La mezcla se agitó a -78°C

durante 1 h. Se añadió (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metil-*N*-[(1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina (3,64 g, 11,7 mmol, véase la Etapa 2, Ejemplo 8). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos
 5 combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta un aceite (5,3 g). Después, el aceite bruto (2,0 g) se trató con (Bu)₄NF (6 ml, 1M en THF). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se le añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se
 10 concentraron hasta un aceite. La cromatografía (EtOAc al 20%/hexano) produjo el compuesto del título.

Etapa 2: Preparación de N-[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucina

Se preparó una solución madre de H₅IO₆/CrO₃ disolviendo H₅IO₆ (68,4 g, 0,3
 15 mol) y CrO₃ (138 mg, 1,2 mol%) en CH₃CN (684 ml) para dar una solución 0,44 M. A una solución de H₅IO₆/CrO₃ (16 mmol, 36 ml, 0,44 M en THF) a -5°C (baño de hielo y sal) se le añadió gota a gota una solución de (2S)-2-[[[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-4-metilpentan-1-ol (1 g) en 3 ml de THF. Se controló la temperatura interna y la temperatura de la reacción no se dejó alcanzar más de 0°C. La
 20 reacción se controló por CCF hasta que la reacción se completó (3-4 h). A la mezcla de reacción se le añadió Na₂HPO₄ (80 ml) y después se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, NaHSO₃ (120 ml) y de nuevo salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió de nuevo en EtOAc y se filtró a través de una capa corta de gel de sílice, eluida con
 25 EtOAc y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

Etapa 3: Preparación de N²-[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida

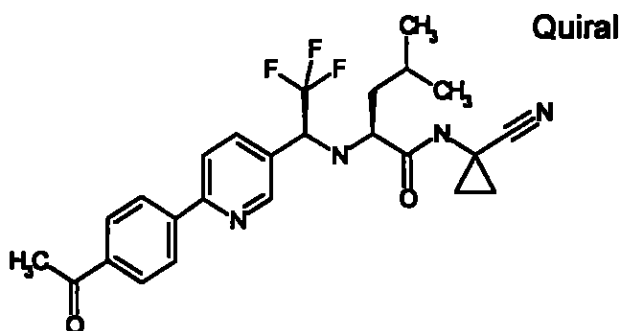
A una solución del ácido bruto (0,73 g, 2,25 mmol) de la etapa 2 en DMF (12 ml) se le añadieron clorhidrato de 1-aminociclopropanecarbonitrilo (0,4 g, 3,37
 30 mmol) y HATU (0,86 g, 2,25 mmol). Se añadió diisopropiletilamina (1,96 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadieron EtOAc y agua. La mezcla se separó después de la agitación y el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración del extracto orgánico seguida de la cromatografía (EtOAc al 30-50%/hexano) dieron el compuesto del título.

35 EM (+IEN): 389,3 [M+1]⁺.

^1H RMN (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,92 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,00 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 8,1 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

5 EJEMPLO 14

Síntesis de N^2 -{(1S)-1-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida



10

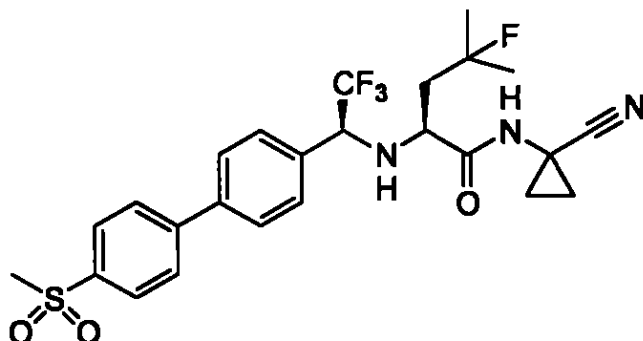
A una solución de N^2 -[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno (1,5 ml) y n-propanol (0,4 ml) se le añadieron en una atmósfera de nitrógeno, ácido 4-(acetil)fenilborónico (55 mg, 0,33 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0,013 mmol) y Na_2CO_3 (2 M, 0,5 ml). La mezcla se degasificó con una corriente rápida de hidrógeno burbujando a través de la mezcla y la mezcla se calentó a 150°C en un reactor microondas Smith Createo (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suecia) durante 800 sec. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La cromatografía (EtOAc al 50%/Hexano) dio el compuesto del título.

20 EM (+IEN): 473,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H RMN (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,93 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,94 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,07 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 8,15 (m, 5H), 8,30 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,79 (s, 1H).

25 EJEMPLO 15

Síntesis de N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida



Etapa 1: Preparación de (3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hidroxibutanoato de bencilo

- 5 Se disolvió éster 4-bencilico del ácido N-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-aspartico (30 g) en dimetoxietano (90 ml) y la solución se enfrió a -5°C . Se añadió N-metilmorfolina (10,32 ml) seguido de una adición lenta de cloroformiato de isobutilo (12,66 ml) de tal forma que la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -10°C . La mezcla dejó proceder durante 0,5 horas. Los sólidos se filtraron rápidamente
- 10 y se lavaron con dimetoxietano (90 ml). El filtrado se enfrió a -50°C y se le añadió lentamente una solución de borohidruro sódico (4,4 g) en agua (45 ml) de tal forma que la temperatura de la reacción se mantuvo entre -30°C y -15°C . Después, a la mezcla se le añadió agua (500 ml) de tal forma que la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -15°C . La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua (400
- 15 ml) y se secó para producir (3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hidroxibutanoato de bencilo.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 7,3-7,45 (5H, m), 5,85-5,95 (1H, NH), 5,15 (2H, s), 3,95-4,1 (2H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 1,4 (9H, s).

Etapa 2: Preparación de [(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]acetato de bencilo

- 20 A una solución del alcohol (95,7 g) de la etapa 1 en dicloroetano (925 ml) se le añadió piridina (625 ml) y la mezcla se enfrió a $0-5^{\circ}\text{C}$. Se añadió anhídrido p-toluenosulfónico anhidro (105,7 g) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano (1000 ml) y se lavó con HCl 1 N (3 x 600 ml). La capa
- 25 orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 usando acetato de etilo y hexanos en una relación 1:1 seguido de acetato de etilo para producir [(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]acetato de bencilo.

^1H RMN (CD_3SOCD_3) δ 7,8 (1H, NH), 7,3-7,45 (5H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,0-4,05 (1H, m), 3,6-3,8 (2H, m).

Etapla 3: Preparación de (4S)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió bromuro de metilmagnesio (227 ml de una solución 3 M en éter dietílico) a una mezcla de tolueno (340 ml) y THF (340 ml) a -20°C . Después, se añadió gota a gota una solución caliente en THF (170 ml) del éster de la etapa 2 (40 g) manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla se dejó proceder durante 2 horas y después se añadió lentamente a una mezcla de agua (1000 ml) y ácido acético (200 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo con agua (2 x 200 ml). El producto se extrajo de las capas acuosas combinadas usando diclorometano y un extractor continuo. El extracto de diclorometano se evaporó a sequedad usando heptano como co-disolvente para destilar azeotrópicamente el ácido acético. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 usando etanol y diclorometano (1:30) para producir (4S)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 6,1-6,4 (1H, NH), 4,45-4,55 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 3,7 (1H, s), 1,65-1,85 (2H, m), 1,25 (6H, m).

Etapla 4: Preparación de (4S)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución en diclorometano (100 ml) del alcohol (47,8 g) de la etapa 3 se añadió a una solución a -70°C de trifluoruro de (dietilamino)azufre (48,5 g) en diclorometano (500 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, la mezcla se añadió cuidadosamente a una mezcla a 0°C de NaHCO_3 acuoso saturado (800 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (100 ml) y las capas de diclorometano combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 usando acetato de etilo y hexanos (1:5) seguido de acetato de etilo para producir (4S)-4-(2-fluoro-2-metilpropil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

^1H RMN (CD_3SOCD_3) δ 7,6 (1H, NH), 4,4-4,5 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 3,9-3,95 (1H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 1,25-1,4 (6H, 2s).

Etapla 5: Preparación de (2S)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol

A una solución del derivado de flúor (21,0 g) de la etapa 4 en alcohol etílico acuoso al 90% (216 ml) se le añadió hidróxido potásico (21,9 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y se co-evaporó con tolueno (3 x 300 ml). El residuo se disolvió en

diclorometano (500 ml) y se agitó durante 0,5 hora. La suspensión se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El filtrado se concentró a sequedad para producir (2*S*)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol.

¹H RMN (CD₃OD) δ 3,4-3,5 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,3 (3H, s).

Etapa 6: Preparación de (2*S*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluoro-4-metilpentan-2-amina

El aminoalcohol (21,0 g) de la etapa 5 se disolvió en diclorometano (300 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadieron 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (21 g) seguido de trietilamina (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió lentamente en cloruro amónico acuoso saturado a 0°C y se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y los disolventes se retiraron al vacío para producir (2*S*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluoro-4-metilpentan-2-amina.

¹H RMN (CD₃OD) δ 3,6-3,65 (1H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 1,35-1,45 (6H, m), 0,93 (9H, s), 0,1 (6H, s).

Etapa 7: Preparación de (2*S*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluoro-4-metil-*N*-[(1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina

A una solución de la amina (31,5 g) de la etapa 6 en benceno (126 ml) se le añadió trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (21,6 ml). La solución se calentó a reflujo durante la noche usando un purgador Dean-Stark para recoger el agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó sobre SiO₂ usando acetato de etilo al 4% en hexanos para producir (2*S*)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluoro-4-metilpentan-2-amina.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,9-7,95 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,7-3,75 (1H, m), 3,53-3,6 (1H, m), 1,9-2,0 (2H, m), 1,3-1,4 (6H, m), 0,9 (9H, s), 0,1 (3H, s), 0,05 (3H, s).

Etapa 8: Preparación de (2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol

A una solución a -75°C de 1,4-dibromobenceno (0,26 g) en THF (4 ml) se le añadió *n*-BuLi (0,42 ml de una solución 2,5 M en hexanos) y la mezcla se dejó proceder durante 20 minutos. Se añadió la imina (0,329 g) de la etapa 7 en THF (2 ml) y la mezcla se dejó proceder durante 2 horas. Después, la mezcla se añadió a una mezcla de agua (50 ml), NH₄Cl (1 g) y hielo picado. Se extrajo con acetato de etilo (2

x 25 ml) y las capas de acetato de etilo combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad.

Se repitió el mismo procedimiento a gran escala usando 1,4-dibromobenceno (1,2 g), n-BuLi (1,84 ml) y la imina (1,38 g) y la mezcla de reacción se trató como antes. Los residuos combinados de ambas preparaciones se disolvieron en THF (10 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió fluoruro de n-tetrabutylamonio (6 ml de una solución 1M en THF) y la mezcla se agitó a + 5°C durante 16 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua (50 ml), cloruro amónico (1 g) y hielo picado y la capa orgánica se separó. Además, la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre SiO₂ usando acetato de etilo y hexanos (1:5) para producir (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino)-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 7,65 (2H, m), 7,5 (2H, m), 4,5-4,6 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 2,85-2,0 (1H, m), 2,55 (1H, m), 1,7-1,9 (2H, s), 1,3-1,4 (6H, m).

Etapla 9: Preparación de N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida

Una suspensión de H₅IO₆/CrO₃ (66 ml de 0,44 M en CH₃CN; *Nota*) se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución del alcohol de la etapa 8 (1,55 g) en CH₃CN (5 ml). La mezcla se agitó a 0-5°C durante 3,5 horas. Se vertió en Na₂HPO₄ a pH 4 (200 ml) con agitación vigorosa y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua y salmuera (1:1) seguido de NaHSO₃ acuoso diluido y salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico, se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad para producir of N-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-4-fluoro-L-leucina que se usó como tal en la siguiente etapa.

Nota. El reactivo de oxidación (H₅IO₆/CrO₃) se preparó como se describe en Tetrahedron Letters 39 (1998) 5323-5326 pero usando HPLC grado CH₃CN (contiene agua al 0,5%); no se añadió agua.

Se añadió diisopropiletilamina (4,2 ml) a una suspensión a 0°C del ácido (1,5 g) de antes, cloruro de 1-amino-1-ciclopropanecarbonitrilo (1,18 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,94 g) y dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se vertió sobre hielo y cloruro amónico acuoso diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y éter (1:1) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂HPO₄ diluido a pH 3 y salmuera. Los disolventes se evaporaron a sequedad y el residuo se

purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando acetato de etilo y hexanos (1:2) para producir *N*²-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-*N*¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida con un estado de pureza suficiente para la siguiente etapa.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,15 (1H, NH), 7,6 (2H, m), 7,45 (2H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, NH), 1,35-1,55 (8H, m), 1,1-1,15 (1H, m), 0,95-1,05 (1H, m).

Etapla 10:Preparación de *N*¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida

Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión del bromuro de la etapa 9 (0,338 g), ácido 4-(metiltio)fenilborónico (0,252 g), Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,8 ml) y DMF (4 ml) durante 15 minutos. Después, se añadió PdCl₂ dppf (0,1 g) y la reacción se calentó a 85°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se vertió en agua (50 ml) y hielo. La capa de acetato de etilo se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando acetato de etilo y hexanos (1:2) para producir *N*¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida.

¹H RMN (CD₃COCD₃) δ 8,15 (1H, NH), 7,1-7,2 (4H, m), 7,5-7,55 (2H, m), 7,35-7,4 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 2,75-2,8 (1H, NH), 2,5 (3H, s), 1,9-2,05 (2H, m), 1,3-1,5 (8H, m), 1,0-1,1 (1H, m), 0,85-0,95 (1H, m).

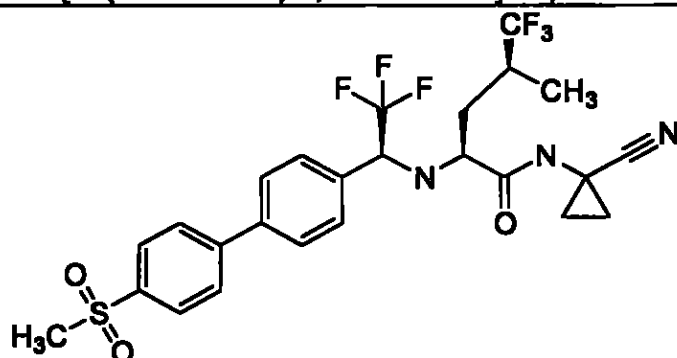
Etapla 11:Preparación de *N*¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida

A una solución a 0°C del sulfuro (0,265 g) de la etapa 10 en tolueno (5 ml) y diclorometano (5 ml) se le añadieron Na₂WO₄·2H₂O (0,002 g) y n-Bu₄NHSO₄ (0,01 g). peróxido de hidrógeno al 30% (0,137 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió lentamente en una mezcla de hielo, tiosulfato sódico acuoso diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y además la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó sobre SiO₂ usando acetato de etilo, hexanos y diclorometano (1:1:0,1) como eluyente. El residuo se trituró en éter dietílico para producir *N*¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-*N*²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida.

^1H RMN (CD_3COCD_3) δ 8,2 (1H, NH), 8,05-8,1 (2H, m), 7,95-8,0 (2H, m), 7,8 (2H, m), 7,65 (2H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,2 (3H, s), 2,8-2,9 (1H, NH), 1,9-2,1 (2H, m), 1,3-1,5 (8H, m), 1,05-1,15 (1H, m), 0,9-1,0 (1H, m).

EJEMPLO 16

5 Síntesis de (4S)-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida



Etapla 1: Preparación de sal clorhidrato de 5,5,5-trifluoroleucina

Una mezcla diastereomérica racémica de N-benzoil-5,5,5-trifluoroleucinato de etilo (10,0 g, 31,5 mmol), preparada de acuerdo con el procedimiento de Ojima et. al. (J. Org. Chem., 1989, 54, 4511-4522), se calentó a reflujo en HCl acuoso 6 M (100 ml) durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se lavó con Et₂O y se concentró al vacío para producir una mezcla diastereomérica racémica de la sal HCl de 5,5,5-trifluoroleucina.

15 ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 4,10 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,35 – 1,80 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

Etapla 2: (4S)-N-[(Benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucinato de metilo y (4R)-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucinato de metilo

A una solución enfriada (0°C) de la sal HCl de 5,5,5-trifluoroleucina (de la etapa 1 anterior) en H₂O (30 ml) se le añadió NaOH acuoso 1 M (60 ml, 60 mmol) seguido de anhídrido acético (3,5 ml, 36,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante de 30 min a 1 h. Después de la acidificación con HCl acuoso 6 M (6 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (6 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo agitó suavemente con hexanos:Et₂O (1:1) para producir N-acetil-5,5,5-trifluoroleucina en forma de un sólido blanco.

A una suspensión de N-acetil-5,5,5-trifluoroleucina (4,2 g, 18,5 mmol) en H₂O (35 ml) se le añadió NaOH acuoso 1 M (18,5 ml, 18,5 mmol) y la mezcla se agitó

durante de 15 a 30 min para dar una solución homogénea. Se añadió acilasa I (EC 3,5,1,14, de Sigma, N° de Cat. A 3010; 55 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La RMN bruta de una pequeña alícuota (evaporada al vacío) mostró una relación de 53:47 para el material de partida y el producto.

- 5 Después, la mezcla se acidificó con HCl acuoso 6 M (~3,5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x, cada extracción en EtOAc se lavó con una pequeña cantidad de H₂O). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir la N-acetil-5,5,5-trifluoro-D-leucina bruta en forma de un sólido amarillo, $[\alpha]_D = +27,6^\circ$ (c 1,5, EtOH). La capa acuosa se concentró al vacío y se secó al vacío durante la noche para producir 5,5,5-trifluoro-L-leucina, probablemente contaminada con sales NaCl y HCl, $[\alpha]_D = -4,1^\circ$ (c 0,77, H₂O).
- 10

- A una solución agitada de la 5,5,5-trifluoro-L-leucina (12 g) en H₂O (150 ml) a 0°C se le añadió cloroformiato de bencilo (4,8 ml, 34 mol), seguido de la adición gota a gota de NaOH acuoso 1 M (120 ml, 120 mmol). Se añadió más cloroformiato de bencilo (4,8 ml, 34 mmol). La mezcla se agitó de nuevo a 0°C y el pH de la mezcla se convirtió en ~ 7. La mezcla se lavó con Et₂O (2 x) y se acidificó con HCl acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucina. El ácido bruto se disolvió en Et₂O y se trató con una solución de diazometano en Et₂O. La cromatografía sobre gel de sílice y la elución con hexanos:Et₂O (7:3) dieron (4S)-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucinato de metilo en forma de una fracción menos polar.
- 15
- 20

¹H RMN (Acetona-d₆) δ 7,45 – 7,25 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

- 25 Otra elución produjo (4R)-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucinato de metilo en forma de la fracción más polar, contaminada con una pequeña cantidad de alcohol bencílico.

¹H RMN (Acetona-d₆) δ 7,40 – 7,25 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

- 30 Etapa 3:(2S,4S)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-1-ol

A una solución de (4S)-N-[(benciloxi)carbonil]-5,5,5-trifluoro-L-leucinato de metilo (5,4 g, 16,2 mmol) en EtOH (150 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiCl (2,8 g, 66 mol) y la mezcla se agitó durante de 10 a 15 min, seguido de la adición de NaBH₄ (2,5 g, 66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h.

- 35 Después de la dilución con H₂O (60 ml), la mezcla se inactivó con HCl acuoso 6 M

140

(18 ml). Se añadió más H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el (1*S*,3*S*)-4,4,4-trifluoro-1-(hidroximetil)-3-metilbutilcarbamato bencílico bruto.

- 5 El alcohol anterior se disolvió en EtOH (150 ml) y se le añadió Pd al 10%/C (~500 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante la noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (Metanol-d₄) δ 3,48 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,62 – 1,40 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Etapas 4: (2*S*,4*S*)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-4-metil-N-[(1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina

Se convirtió (2*S*,4*S*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-1-ol (2,6 g, 15,2 mmol) en el compuesto del título como se ha descrito en las Etapas 1 y 2, Ejemplo 8.

15 ¹H RMN (Acetona-d₆) δ 7,98 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Etapas 5: (2*S*,4*S*)-2-[[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-1-ol

- 20 A una solución enfriada (-78°C) de 1,4-dibromobenceno (7,0 g, 29,7 mmol) en Et₂O (75 ml) se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi 2,5 M en hexanos (7,0 ml, 17,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. Se añadió una solución de (2*S*,4*S*)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-4-metil-N-[(1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina (3,7 g, 10,1 mmol) en una pequeña cantidad de Et₂O y la mezcla se agitó de nuevo a -78°C durante 1 h más. Después, la mezcla se

25 inactivó con H₂O, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se concentró.

- El producto bruto de antes se disolvió en THF (20 ml) y se le añadió HOAc (0,3 ml). Después de la adición de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (20 ml, 20 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con
- 30 EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice y la elución con hexanos:EtOAc (4:1) produjeron el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (Acetona-d₆) δ 7,60 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 1H),

35 1,14 (d, 3H).

152

Etapla 6: (4S)-N-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-5,5,5-trifluoro-L-leucina

El compuesto del título se preparó como se describe en la Etapa 9, Ejemplo 15 a partir de (2S,4S)-2-[[[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentan-1-ol.

^1H RMN (Acetona- d_6) δ 7,58 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,58 (dd, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,20 (d, 3H).

Etapla 7: (4S)-N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida

El compuesto del título se preparó como se describe en la Etapa 9, Ejemplo 15 a partir de (4S)-N-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-5,5,5-trifluoro-L-leucina.

^1H RMN (Acetona- d_6) δ 8,20 (s a, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,15 – 0,90 (m, 2H).

EM (+IEN): 486, 488 $[\text{M}+1]^+$.

Etapla 8: (4S)-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida

El compuesto del título se preparó como se describe en las Etapas 10 y 11, Ejemplo 15 a partir de (4S)-N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida.

$[\alpha]_D = +66^\circ$ (c 0,5, acetona).

^1H RMN (Acetona- d_6) δ 8,20 (s a, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 1,15 – 0,85 (m, 2H).

EM (+IEN): 562 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 17

Síntesis de N-bencil-1-(benciloxi)-4-fluoro-4-metilpentan-2-amina

Etapla 1: Preparación de N-(terc-butoxicarbonil)-4-metilenonorvalina

A una solución de dehidro-L-leucina (2,00 g, 15,48 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,14 g, 46,4 mmol) en THF (aprox. 100 ml) y agua (aprox. 50 ml) se le añadió trietilamina (12,94 ml, 92,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido cítrico (aprox. 100 ml de una solución acuosa 1 M) y el producto se extrajo en aprox. 400 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando

metanol al 0-10% en diclorometano como eluyente produjo el compuesto del título.

Etapa 2: Preparación de 1-(hidroximetil)-3-metilbut-3-enilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de Boc-dehidro-L-leucina (2,84 g, 12,4 mmol) y 4-
5 metilmorfolina (1,36 ml, 12,4 mmol) en THF anhidro (40 ml), equilibrada a -10°C, se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (1,61 ml, 12,4 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 30 minutos y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se equilibró a 0°C y con agitación se le añadió gota a gota una solución de borohidruro sódico (0,938 g, 24,8 mmol) en aproximadamente 10 ml de agua. La
10 reacción se dejó volver a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir el compuesto del título. EM (+IEN): 216,1 [M-boc-+1]⁺

15 Etapa 3: Preparación de bencil{1-[(benciloxi)metil]-3-metilbut-3-enil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de Boc-dehidro-L-leucinol (2,56 g, 11,91 mmol) y bromuro de bencilo (3,54 ml, 29,8 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro sódico (1,19 g of una dispersión al 60% en aceite mineral, 29,8 mmol) y la reacción se dejó en
20 agitación durante 3 horas. Se añadieron más bromuro de bencilo (3,54 ml) y dispersión de hidruro sódico (1,19 g) y la reacción se dejó en agitación durante 16 horas más. Se añadió agua (aprox. 100 ml) y el producto se extrajo dos veces en diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con aproximadamente 100 ml de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de
25 magnesio, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-5% en hexanos produjo el compuesto del título.

Etapa 4: Preparación de *N*-bencil-1-(benciloxi)-4-fluoro-4-metilpentan-2-amina

Una solución de fluoruro de hidrógeno al 70% en piridina (3,75 ml) se
30 equilibró a 0°C en un recipiente de polipropileno. Se añadió una solución de *N*-bencil-boc-(1)-leucinol bencil éter (1,52 g, 3,85 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 horas. Después, el recipiente de reacción se equilibró en un baño de hielo y se dejó reaccionar durante 5 días. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua enfriada con hielo y el producto se extrajo en cloruro de metileno. La
35 purificación por cromatografía sobre usando un gradiente de metanol al 0-10% en

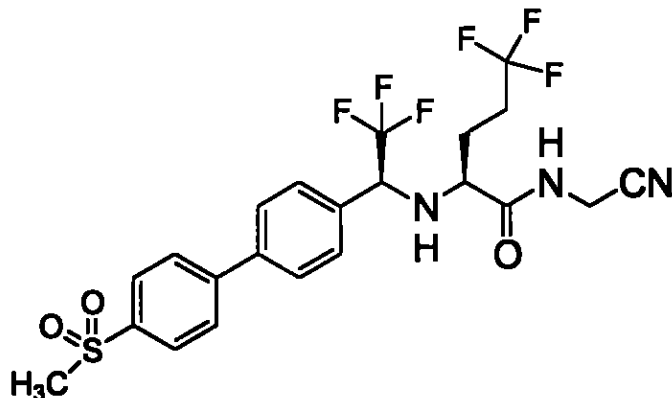
152

diclorometano produjo el compuesto del título.

EM (+IEN): 316,0 [M+1]⁺

EJEMPLO 18

5 Síntesis de cianometilamida del ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentanoico



10 Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoro-pent-2-enoico

Se disolvieron éster trimetílico de N-(benciloxicarbonil)- -fosfonoglicina y DBU en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -30°C. Se añadió gota a gota 3,3,3-trifluoropropanal (1 equiv.) para congelar y agitar la reacción y la reacción se dejó en agitación durante una hora más a -30 °C y después durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metileno (aprox. 100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (aprox. 100 ml) y después con salmuera saturada (aprox. 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Este producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 10-30% en hexanos para producir éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoro-pent-2-enoico en forma de un sólido cristalino blanco.

EM (+IEN): 318,0 [M+1]⁺

20 Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoropentanoico

25 Se disolvió éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoropent-2-enoico (15,37 g, 48,5 mmol) en etanol absoluto (100 ml) en un recipiente de hidrogenación Parr. La solución se roció con una atmósfera de nitrógeno

155

y después se le añadió (+)Duphos (350 mg). La mezcla de reacción se puso sobre un aparato de hidrogenación Parr y el espacio superior se evacuó y después se presurizó con 344,737 kPa de hidrógeno. Este procedimiento se repitió siete veces y después el recipiente se presurizó con 344,737 kPa de hidrógeno y se agitó sobre el aparato Parr durante la noche. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se disolvió en 1:1 de acetato de etilo:hexanos y se filtró a través de un lecho de sílice para retirar el catalizador. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria produciendo éster metílico del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoropentanoico bruto que se llevó a continuación sin purificación adicional.

10 Etapa 3:Preparación de éster bencilico del ácido (S)-(4,4,4-trifluoro-1-hidroximetil-butil)-carbámico

Se disolvió el éster metílico del ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-5,5,5-trifluoropentanoico de la etapa 2 en THF anhidro (400 ml). Se añadió gota a gota una solución de LiBH₄ (2,11 g en 100 ml de THF anhidro) con agitación y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se le añadieron 400 ml de agua. Después, el pH se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl concentrado y después el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para producir éster bencilico del ácido (S)-(4,4,4-trifluoro-1-hidroximetil-butil)-carbámico bruto.

EM (-IEN): 290,2 [M-1]⁻

Etapa 4:Preparación de éster bencilico del ácido [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,4,4-trifluoro-butil]-carbámico

A una solución de éster bencilico del ácido (S)-(4,4,4-trifluoro-1-hidroximetil-butil)-carbámico (13,89 g, 47,7 mmol) y trietilamina (7,32 ml, 52,5 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió gota a gota, con agitación, una solución de cloruro de *t*-butildimetilsililo (7,91 g en 40 ml de DMF) a temperatura ambiente. La solución se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria y se le añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente para producir éster bencilico del ácido [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,4,4-trifluoro-butil]-carbámico en forma de un sólido cristalino blanco.

35 EM (+IEN): 406,2 [M+1]⁺

154

Etapa 5: Preparación de (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi]-5,5,5-trifluoro-pentan-2-amina

Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(*tert*-butildimetil-silaniloximetil)-4,4,4-trifluorobutil]carbámico en etanol absoluto (100 ml) en un recipiente de hidrogenación Parr y la solución se roció con nitrógeno. Se añadió Pd al 10% sobre carbono (1,8 g) y el recipiente se puso sobre un aparato de hidrogenación Parr. El espacio superior del recipiente se evacuó y después se presurizó con 344,737 kPa de hidrógeno. Este procedimiento se repitió siete veces y el recipiente se presurizó con 344,737 kPa de hidrógeno y después se agitó sobre el aparato durante la noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y después la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria para producir (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi]-5,5,5-trifluoro-pentan-2-amina.

EM (+IEN): 272,1 [M+1]⁺

Etapa 6: Preparación de (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-N-[(1E)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina

Una solución de (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-pentan-2-amina (3,00 g, 11,06 mmol) y trifluoroacetaldehído etil hemiacetal (1,6 g, 11,1 mmol) en benceno (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, tiempo durante el cual se recogió el agua en un purgador Dean-Stark. El disolvente se retiró al vacío produciendo (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-N-[(1E)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina bruta.

EM (+IEN): 352,2 [M+1]⁺

Etapa 7: Preparación de (2S)-2-[[[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]-5,5,5-trifluoropentan-1-ol

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 21,4 ml) una solución agitada de 1,4-dibromobenceno (12,6 g) en éter dietílico anhidro (80 ml) a -30°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución de (2S)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-5,5,5-trifluoro-N-[(1E)-2,2,2-trifluoroetilideno]pentan-2-amina (3,75 g, 10,7 mmol) en éter dietílico anhidro (30 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se interrumpió con 100 ml de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 1% en hexanos como eluyente para producir (S)-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-[1-(*tert*-butil-

155

dimetil-silaniloximetil)-4,4,4-trifluoro-butil]-amina (1,8 g). Se disolvió (S)-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4,4,4-trifluoro-butil]-amina en THF (50 ml), se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota fluoruro de *tert*-butilamonio (10,6 ml, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se dejó
 5 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y después se le añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria para producir un residuo que se purificó
 10 sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo al 20-25% en hexanos como eluyente para producir (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol.

EM (+IEN): 393,9, 395,8 [M+1]⁺

15 Etapa 8: Preparación de (2S)-5,5,5-trifluoro-2-([(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)pentan-1-ol

Se pasó una corriente de nitrógeno a través de una suspensión de (2S)-2-([(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino)-5,5,5-trifluoropentan-1-ol (0,55 g), 2-(4-metanosulfonil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,59 g) 2,5 M K₂CO₃ (2,75 ml) y DMF (0,91 ml) durante 20 minutos. Después, se añadió cloruro e
 20 [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-paladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano, 34 mg), el recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 85°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó vigorosamente. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó 3 veces con agua, se
 25 secó con sulfato de magnesio y se filtró. La retirada del disolvente dejó un residuo que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando un gradiente de acetato de etilo al 10-30% en hexanos. La evaporación rotatoria de las fracciones apropiadas produjo (2S)-5,5,5-trifluoro-2-([(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)pentan-1-ol.

30 Etapa 9: Preparación de ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-([(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)pentanoico

Se preparó una suspensión madre oxidante agitando ácido periódico (2,28 g) y trióxido de cromo (4,6 mg) en acetonitrilo húmedo (agua al 0,75%) para crear una suspensión con un volumen total de 22,8 ml. Después, la suspensión oxidante (4,22
 35 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de (2S)-5,5,5-trifluoro-2-([(1S)-2,2,2-

trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentan-1-ol (0,35 g, 0,74 mmol) en acetonitrilo húmedo (3,7 ml) mientras se mantenía la temperatura a 0-5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente después de una hora y después se agitó durante 4 horas más. La reacción se interrumpió con hidrogenofosfato sódico acuoso (6 g/100 ml), se le añadió tolueno y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase orgánica se lavó con 1:1 de salmuera:agua, después con bisulfito sódico acuoso (2,2 g/50 ml) y después con salmuera. Después, la capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5-10% en cloruro de metileno como eluyente para producir ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentanoico.

EM (-IEN): 482,0 [M-1]⁻

Etapas 10: Preparación de cianometilamida del ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentanoico

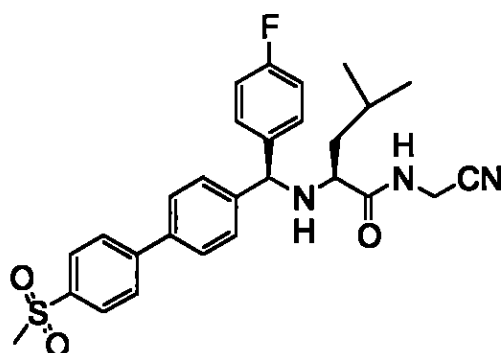
Se disolvieron ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentanoico (0,55 g, 0,114 mmol), clorhidrato de aminoacetonitrilo (21 mg, 0,228 mmol) y HATU (43 mg, 0,114 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -20°C. Se añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante tres horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron acetato de etilo (aprox. 30 ml) y agua (aprox. 30 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente para producir cianometilamida del ácido (2S)-5,5,5-trifluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}amino)pentanoico en forma de un sólido blanco.

EM (+IEN): 522,3 [M+1]⁺

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,0-8,053 (2H, d), 7,74-7,78 (2H, d), 7,63-7,66 (2H, d), 7,48-7,51 (2H, d), 6,94-7,00 (1H, t, a, NH), 4,06-4,22 (3H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 2,21-2,37 (3H, m), 1,88-2,03 (2H, m). ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -66,74- -66,83 (3F, t), -74,14- -74,17 (3F, d).

EJEMPLO 19

Síntesis de N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida



Etapa 1: Preparación de (S)-2-[(4-fluorobenzilideno)-amino]-4-metilpentan-1-

5 ol

Una mezcla de (l)-leucinol (1,13 g, 9,67 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,20 g, 9,67 mmol) se disolvió en benceno (30 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, usando un aparato Dean-Stark para retirar el agua. Se aisló (S)-2-[(4-fluorobenzilideno)-amino]-4-metilpentan-1-ol por concentración al vacío y se usó
10 inmediatamente sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (2S)-2-[(R)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentan-1-ol

A una solución de 1,4-dibromobenceno (11,4 g, 48,35 mmol) en éter (120 ml) a -30°C se le añadió n-butilitio (24,2 ml, solución 2,0 M en ciclohexano) durante 10
15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota una solución de (S) 2-[(4-fluorobenzilideno)-amino]-4-metilpentan-1-ol (máximo 2,16 g, 9,67 mmol de la etapa anterior) en éter (30 ml). Después de 2 horas, durante las cuales la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C, se añadió agua (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (100
20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (elución de acetato de etilo al 20%/hexano) para dar (2S)-2-[(R)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentan-1-ol.

EM (+IQPA): 380, 382 [M+1]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,91 (d, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,61 (m, 1H),
25 2,62 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,95 (s, 1H); 7,00 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,44 (d, 2H).

Etapa 3: Preparación de ácido (2S)-2-[(R)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico

A una solución de (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentan-1-ol (3,28 g, 8,65 mmol) en acetonitrilo (50 ml) que contenía agua (0,375 ml) a 0-5°C se le añadió, durante 20 minutos, una solución de ácido periódico y óxido de cromo [VI] en acetonitrilo (50 ml: preparada disolviendo 11,4 gramos de H₅IO₆ y 23 mg de CrO₃ en 100 ml de CH₃CN y agitando durante 2 horas a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1998, vol. 39, págs. 5323-5326). La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió fosfato disódico (1,8 g/100 ml de agua). La mezcla de reacción se extrajo con tolueno (150 ml), se lavó con 1:1 de salmuera/agua (50 ml), solución de bisulfito sódico preparada recientemente (2 g/50 ml de agua) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (elución de acetato de etilo al 30%/hexano para retirar las impurezas no polares, después elución de acetato de etilo al 50%/diclorometano) para dar ácido (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentanoico.

Etapas 4: Preparación de cianometilamida del ácido (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentanoico

A una solución de ácido (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentanoico (1,17 g, 2,86 mmol) en THF (20 ml) a -10°C se le añadieron 4-metilmorfolina (0,315 ml, 2,86 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,371 ml, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, tras lo cual se añadió clorhidrato de aminoacetonitrilo (0,318 g, 3,43 mmol) seguido de 4-metilmorfolina (0,315 ml, 2,86 mmol). La solución se agitó durante 90 minutos. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y fosfato disódico acuoso (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo al 10-50%/hexano) para dar cianometilamida del ácido (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentanoico.

Etapas 5: Preparación de N¹-(cianometil)-N²- $\{$ (*S*)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida

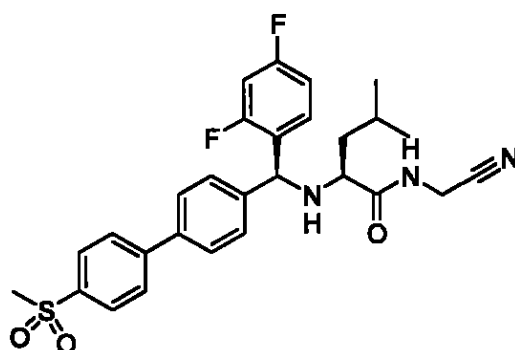
Se desgasificó una mezcla de cianometilamida del ácido (2*S*)-2- $\{$ (*R*)-[(4-bromofenil)-(4-fluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentanoico (0,27 g, 0,636 mmol), 2-(4-metanosulfonylfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,177 g, 0,626 mmol) y carbonato potásico (0,703 ml de una solución 2,0 M) en DMF (5 ml). Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y

diclorometano (27 mg, 0,038 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80-85°C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (15 ml). La mezcla de reacción se lavó con salmuera (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se filtró a través de un lecho de MgSO₄/carbón activado con DARCO/gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por CCF preparativa (Chromatotron® usando acetato de etilo al 5%/diclorometano para eluir y para dar N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida.

¹H RMN (CDCl₃): 0,77 (d, 3H), 0,9 (d, 3H); 1,38 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 2,01 (s a, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,89 (1H, s), 7,03 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,97 (d, 2H).

EJEMPLO 20

Síntesis de cianometilamida del ácido (2S)-2-{(S)-[(2,4-difluoro-fenil)-(4'-metanosulfonylbifenil-4-il)-metil]-amino}-4-metilpentanoico



Etapa 1: Preparación de (2S)-2-[(2,4-difluorobencilideno)-amino]-4-metilpentan-1-ol

Una solución de (S)-(+)-leucinol (2,47 g, 21 mmol) y 2,4-difluorobenzaldehído (3 g, 21 mmol) en benceno (50 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, tiempo durante el cual se recogió el agua en un purgador Dean-Stark. El disolvente se evaporó al vacío para dar (2S)-2-[(2,4-difluorobencilideno)-amino]-4-metilpentan-1-ol.

¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,6 (s a, 1H), 3,8-3,2 (m, 3H), 1,6-1,2 (m, 3H), 0,9-0,8 (m, 6H).

Etapa 2: Preparación de (2S)-2-{(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-

amino}-4-metilpentan-1-ol

A una solución de 1,4- dibromobenceno (24,5 g, 100 mmol, 5 equiv.) en éter anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -30°C, se le añadió nBuLi (64,75 ml, solución 1,6 M en hexanos, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h.

- 5 Se añadió lentamente una solución de 2-[(2,4-difluorobencilideno)-amino]-4-metilpentan-1-ol (5 g, 20 mmol) en éter anhidro a -30°C. Después de agitar durante 4 h, la reacción se interrumpió con agua. La capa de éter se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto bruto se cromatografió de forma ultrarrápida sobre 500 cm³ de gel de sílice usando 8:2 de hexanos:EtOAc como eluyente para producir (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentan-1-ol.

¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 7,31 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,3 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,18-1,4 (m, 2H), 0,9-0,8 (m, 6H).

- 15 Etapa 3: Preparación de ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluoro-fenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico

Usando el procedimiento mencionado en la Etapa 3 del Ejemplo 19, se oxidó 2-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino}-4-metilpentan-1-ol para conseguir ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluoro-fenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico en forma de sólido de color crema.

- 20 Etapa 4: Preparación de cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico

Usando el procedimiento mencionado en la Etapa 4 del Ejemplo 19, se acopló ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico con aminoacetonitrilo para dar cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico en forma de un sólido blanco.

- 25 ¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 7,31 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,9-0,8 (m, 6H).

Etapa 5: Preparación de cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(2,4-difluorofenil)-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-metil]-amino]-4-metilpentanoico

- Usando el procedimiento mencionado en la Etapa 5 del Ejemplo 19, se realizó el Acoplamiento de Suzuki con cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-(2,4-difluorofenil)-metil]-amino]-4-metilpentanoico para dar

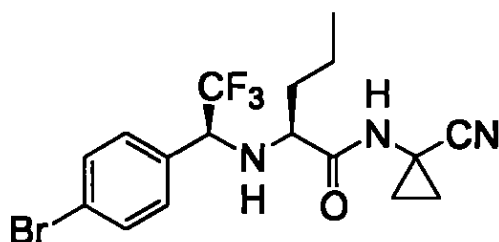
cianometilamida del ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[(2,4-difluorofenil)-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-metil]-amino}-4-metilpentanoico en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃SOCD₃) δ 8,01 (dd, 2H), 7,8 (dd, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,11 (dd, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,9-0,8 (m, 6H).

EJEMPLO 21

Síntesis de N²-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida

10



Etapas 1: Preparación de (*S*)-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-(2,2,2-trifluoroetilideno)-amina

15 Una mezcla de (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butilamina (27 g, 126 mmol) y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (17,2 g, 132 mmol) en benceno (250 ml) se calentó a reflujo, usando un purgador Dean-Stark para retirar el agua. Después de 2 horas, no se recogió más agua. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró para dar (*S*)-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-(2,2,2-trifluoroetilideno)-amina
20 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional o se secó de forma extendida debido a su volatilidad.

Etapas 2: Preparación de (2*S*)-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-amina

A una solución de dibromobenceno (63,7 g, 270 mmol) en éter (600 ml) a -
25 30°C se le añadió n-BuLi (108 ml de una solución 2,5 M en hexano) durante 15 minutos mediante un embudo de adición. La solución se dejó calentar a -10°C durante 35 minutos y se enfrió de nuevo a -30°C. Se añadió (*S*)-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-(2,2,2-trifluoroetilideno)-amina (35,12 g, 108 mmol) en éter (200 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1
30 hora mientras se calentaba a 0°C. Se añadió agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a

162

sequedad para dar (2*S*)-(i>S)-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-[1-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-amina que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa 3: Preparación de (2*S*)-2-[(i>S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentan-1-ol

A una solución de (2*S*)-(i>S)-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-[1-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-amina (49,58 g, 109 mmol) en THF (200 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (110 ml de una solución 1,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la
10 concentración de la mezcla de reacción, se añadió éter (300 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se evaporó a sequedad y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de acetato de etilo al 3%/hexano de materiales no altamente polares y después acetato de etilo al 40%/hexanos para eluir el producto). Las fracciones que contenían el producto se
15 combinaron, se concentraron hasta un volumen de 300 ml, se lavaron con ácido cítrico 0,25 M (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar (2*S*)-2-[(i>S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentan-1-ol. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CCF (acetato de etilo al 30%/hexanos) R_f = 0,28.

20 Etapa 4: Preparación de ácido (2*S*)-2-[(i>S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico

A una solución de (2*S*)-2-[(i>S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentan-1-ol bruto (37,1 g, 109 mmol) en acetonitrilo anhidro (500 ml) a -78°C se le añadió una solución de ácido periódico (71,7 g) y trióxido de cromo (144 mg) en
25 acetonitrilo anhidro (630 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen total de aproximadamente 500 ml. Se añadió una solución de ácido cítrico (22 g en 250 ml de H₂O) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml). La solución se lavó con NaHSO₃ preparado
30 recientemente (2 x 200 ml, 25 g de sólido disueltos con 200 ml de agua) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un sólido naranja pálido, que se trituró con acetato de etilo al 5%/hexanos para dar ácido (2*S*)-2-[(i>S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico. Se obtuvo más ácido concentrando las aguas madre, repartiendo el residuo entre éter y NaHCO₃ acuoso,
35 acidificando la capa acuosa con ácido cítrico, extrayendo con acetato de etilo, secando

sobre MgSO_4 , filtrando y evaporando el disolvente.

Etapa 5: Preparación de N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida

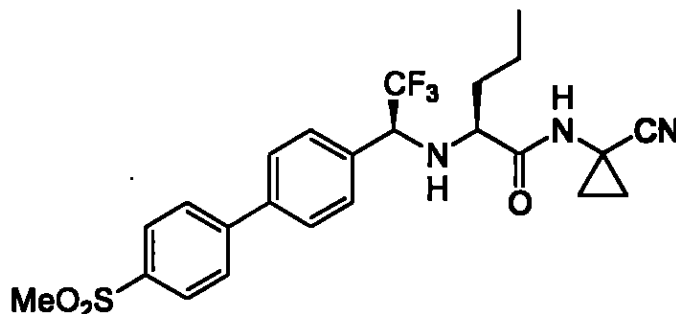
Una mezcla de ácido (2S)-2-[(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico (19,0 g, 53,6 mmol), clorhidrato de 1-aminociclopropanecarbonitrilo (12,71 g, 107 mmol, sintetizado de acuerdo con O'Donnell, M.J. et al., *Synthesis*, 1984, 127-128) y HATU (22,42 g, 59,0 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió diisopropiletilamina (37,35 ml, 214 mmol) y después de agitar durante 1 hora, el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora más, tras lo cual se añadió NaHCO_3 saturado (300 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (500 ml), se lavó con salmuera (100 ml), ácido cítrico 0,25 M (200 ml), NaHCO_3 saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO_4 /DARCO, se filtró a través de sílice y se evaporó a sequedad. Después de eluir el residuo a través de otro lecho corto de sílice con acetato de etilo al 10%/diclorometano como fase móvil, el producto se concentró y se recrystalizó en éter/hexanos para producir N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida.

EM (-1EN): 416, 418 $[\text{M}-1]^+$

^1H RMN (CDCl_3): 0,97 (3H, t), 0,98 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,27 (1H, m), 1,04 (m, 1H), 7,1 (s a, 1H), 1,24 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

EJEMPLO 22

Síntesis de N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida



Una mezcla de N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida (6,46 g, 15,44 mmol), ácido 4-metanosulfonilfenil-

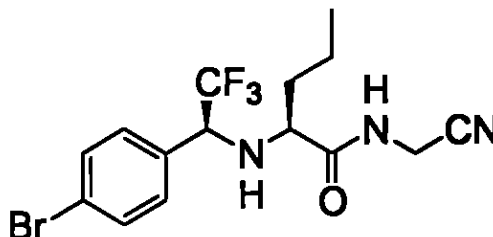
borónico (3,40 g, 16,98 mmol) y K_2CO_3 2 M (19,3 ml) se disolvió en DMF (75 ml) en a un matraz con paredes pegajosas. La mezcla de reacción se desgasificó y se le añadió complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano (0,678 g, 0,926 mmol). El matraz se cerró herméticamente, se calentó a 80-85°C durante 3 horas, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con 1:1 de agua/salmuera (200 ml) y con salmuera (200 ml), se filtró a través de un lecho de sílice de tres capas con DARCO (fondo) y $MgSO_4$ (parte superior), se concentró al vacío y se purificó sobre un lecho de gel de sílice (elución de acetato de etilo al 50-70%/hexano). Después, el producto se purificó de nuevo por 10 recristalización en acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

EM (+IEN): 494 $[M+1]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,02 (d, 2H).

15 EJEMPLO 23

Síntesis de N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-norvalinamida



20

Se preparó N^2 -[1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-norvalinamida de una manera similar a N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida usando aminoacetonitrilo en la etapa de acoplamiento con ácido (2*S*)-2-[(*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico.

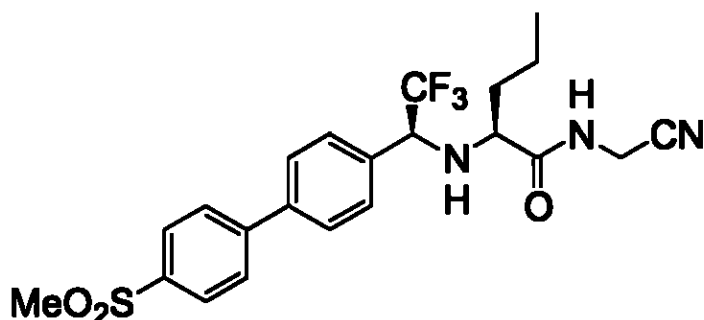
25

EM (+IEN): 392, 394 $[M+1]^+$

EJEMPLO 24

Síntesis de N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida

30

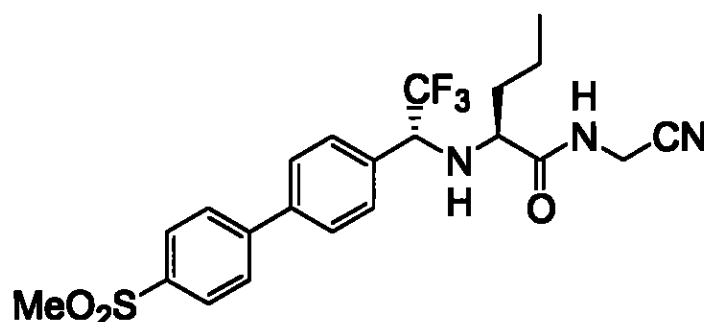


Se preparó N¹-(Cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-norvalinamida de una manera similar a N¹-(1-cianociclopropil)-
 5 N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-norvalinamida usando N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-norvalinamida descrita anteriormente, en el acoplamiento de Suzuki con ácido 4-metanosulfonilfenilborónico o boronato de pinacol. Como alternativa, el compuesto podría prepararse a partir del acoplamiento de Suzuki entre ácido (2S)-(S)-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-butil]-amina y 4-metanosulfonilfenilborónico, en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y diclorometano de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, seguido de escisión del éter de sililo con fluoruro de tetrabutilamonio y oxidación usando H₅IO₆/CrO₃ (*vide supra*) para
 10 producir ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico, y el acoplamiento de este material con clorhidrato de aminoacetonitrilo en presencia de HATU/diisopropiletilamina/DMF produjo el compuesto del título.

EM (+IEN): 468 [M+1]⁺

EJEMPLO 25

20 Síntesis de N¹-(cianometil)-N²-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-norvalinamida



Etapas 1: Preparación de (4S)-4-propil-2-trifluorometiloxazolidina

Se calentaron a reflujo clorhidrato de (l)-norvalinol (5,25 g, 37,60 mmol) y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (5 ml, 37,6 mmol) en benceno (100 ml) en presencia de trietilamina (5,26 ml, 37,6 mmol), usando un aparato Dean-Stark para purgar el agua. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter (100 ml), se filtró y se evaporó a sequedad, dando (4S)-4-propil-2-trifluorometiloxazolidina, que se usó sin purificación.

10 Etapas 2: Preparación de (2S)-2-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentan-1-ol

Se añadió butillitio (41 ml de una solución 2,0 M en ciclohexano) a -30°C a una solución de 1,4-dibromobenceno (19,3 g, 81,89 mmol) en éter (250 ml) durante 10 minutos. Después de 1 hora, se añadió una solución de (4S)-4-propil-2-trifluorometiloxazolidina (3,00 g, 16,38 mmol) en éter (50 ml) durante 30 minutos mediante un embudo de adición. Después de 90 minutos de agitación, se añadió agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre un lecho de gel de sílice (elución de acetato de etilo al 10-30%/hexano). Se observó una mezcla aproximadamente 2:1 de diastereómeros de (2S)-2-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentan-1-ol al residuo CF₃ basándose en el triplete de metilnorvalina a 0,98 ppm (¹H RMN).

Etapas 3: Preparación de N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida y N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida

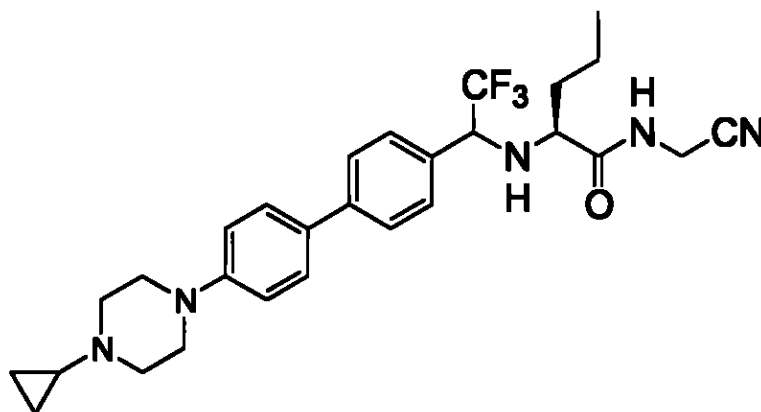
25 La síntesis de ácido (2S)-2-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico y la elaboración en el aducto de aminoacetonitrilo se realizaron de una manera idéntica a la descrita anteriormente para N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-norvalinamida. El acoplamiento de Suzuki del producto, de una manera idéntica a la descrita para N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida produjo una mezcla 2:1 de N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida y N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida, que se aisló por medio de CCF preparativa (Chromatotron®).

35 EM (+IEN): 468 [M+1]⁺

EJEMPLO 26

Síntesis de N¹-(cianometil)-N²-{1-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-norvalinamida

5



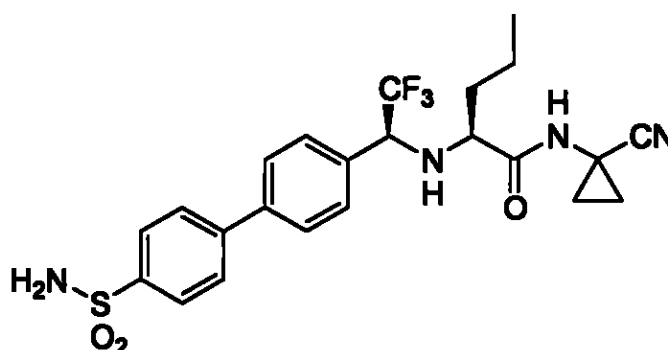
El compuesto del título se preparó mediante el acoplamiento cruzado de Suzuki de bromuro de 4-ciclopropilpiperazinafenilo con cianometilamida del ácido (2S)-2-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etilamino}-pentanoico en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano como se ha descrito anteriormente, seguido de purificación por CCF preparativa (Chromatotron®).

EM (+IEN): 514 [M+1]⁺

EJEMPLO 27

Síntesis de N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida

20



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para N¹-

(cianociclopropil)-N²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida (Ejemplo 24).

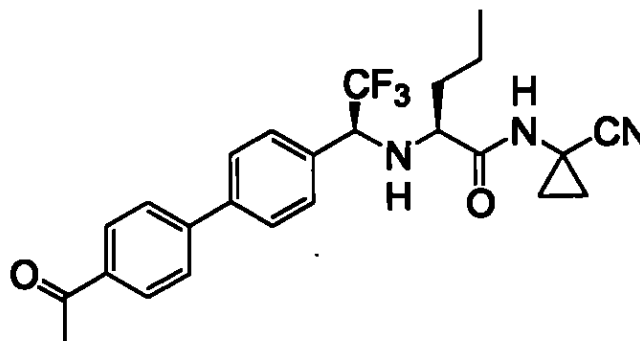
EM (+IEN): 495 [M+1]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,97 (3H, t), 0,98 (m*, 1H); 1,08 (m, 1H), 1,42 (m, 2H),
5 1,44 (m, 2H), 1,57-1,8 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 4,16 (c, 1H), 4,9 (s a*, 1H), 7,2 (s, 1H),
7,43 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

EJEMPLO 28

Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-1-(4'-
acetilbifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico

10



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para N¹-
(1-cianociclopropil)-N²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-
15 il]etil}-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido 4-
acetilfenilborónico y N²-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-
cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de
[1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II) y diclorometano.

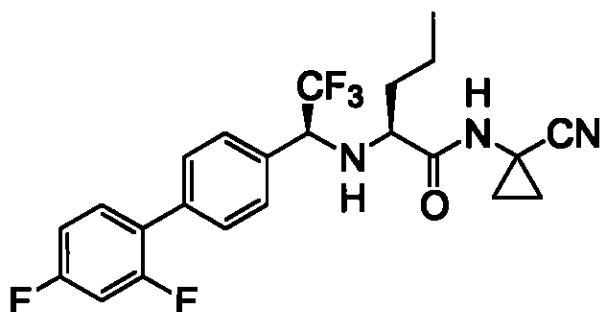
EM (+IEN): 458 [M+1]⁺, 480 [M+1+Na]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,-7 (m, 1H), 1,42 (m, 2H),
20 1,57 (s, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H),
7,21 (s a, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,65-7,69 (2 x d, 4H), 8,03 (d, 2H).

EJEMPLO 29

Preparación de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-[(1*S*)-1-(2',4'-
25 difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico

161



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita para N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido 2,4-
 5 difluorofeniloborónico y N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano.

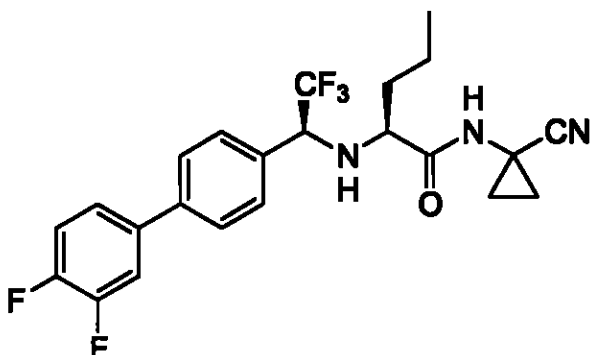
EM (+IEN): 452 [M+1]⁺, 474 [M+1+Na]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,90 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 1,41-1,5 (m,
 10 4H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,53 (d, 2H).

EJEMPLO 30

Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(1S)-1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico

15



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido 3,4-
 20 difluorofeniloborónico y N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano.

170

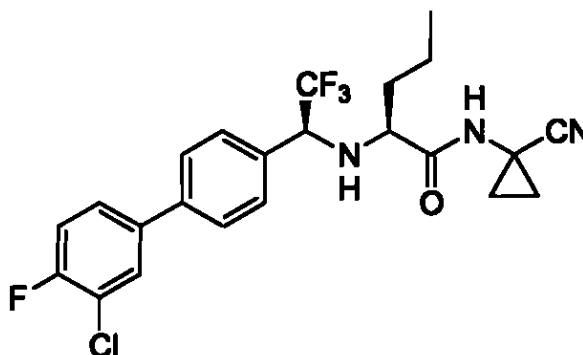
EM (+IEN): 452 [M+1]⁺, 474 [M+1+Na]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,18 (s a, 1H), 3,29 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,13-7,3 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

5

EJEMPLO 31

Preparación de (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(1S)-1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico



10

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido 3-cloro-4-fluorofeniloborónico y N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) y diclorometano.

15

EM (+IEN): 468 [M+1]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,99 (t, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 3,33 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,62 (m, 1H).

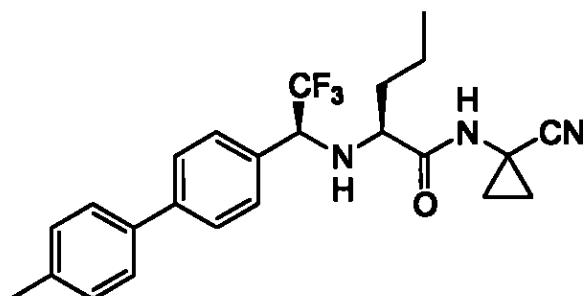
20

EJEMPLO 32

Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico

173

121



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita para N¹-(1-cianociclopropil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-

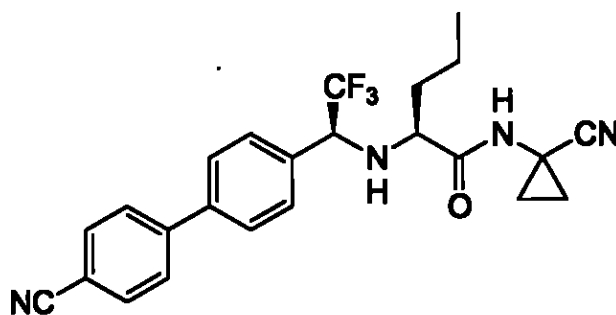
5 il]etil)-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido p-tolilborónico y N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano. EM (+IEN): 430 [M+1]⁺

10 ¹H RMN (CDCl₃) 0,90 (m, 1H), 0,98 (t, 3h), 1,02 (m, 1H) 1,4-1,5 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,35 (dd, 1H), 4,1 (c, 1H), 7,21 (s, 1H) 7,24 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

EJEMPLO 33

Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(1S)-1-(4'-

15 cianobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico



El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la descrita para N¹-(1-cianociclopropil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-

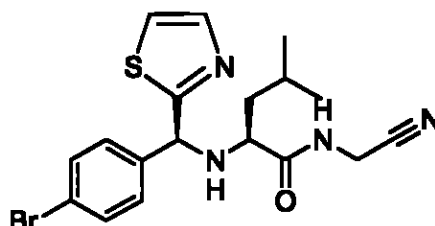
20 il]etil)-L-norvalinamida mediante acoplamiento cruzado de Suzuki entre ácido 4-cianofenilborónico y N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) y diclorometano.

EM (+IEN): 441 [M+1]⁺

EJEMPLO 34

Síntesis de cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico

5



Etapa 1: Preparación de 3-metil-3-(toluenosulfonil-oximetil)oxetano

Se disolvió cloruro de p-toluenosulfonilo (57,2 g, 300 mmol) en piridina seca
 10 (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente 3-metil-3-(hidroximetil)oxetano (20,4 g, 200 mmol) y la solución se agitó durante 1,5 h. Después, se añadió hielo picado (400 g) para agitar vigorosamente la mezcla, que se dejó en agitación durante 0,5 h más. Después, el precipitado blanco se recogió sobre un filtro de papel Whatman N° 1 y se lavó con agua fría. El producto se secó a alto
 15 vacío para obtener 3-metil-3-(toluenosulfonil-oximetil)oxetano (tosilato de oxetano) en forma de un polvo blanco de tosilato de oxetano.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,81 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 3-metiloxietan-3-ilmetil éster del ácido (2S)-2-benciloxicarbonilamino-4-metil-pentanoico

Se disolvieron Cbz-L-leucina (2 g, 7,5 mmol) y Cs₂CO₃ (1,46 g, 4,5 mmol, 0,6 equiv.) en agua (20 ml). Después, el agua se retiró al vacío y el aceite resultante se liofilizó durante 12 h para dar un sólido blanco. A este sólido se le añadieron 3-metil-3-(toluenosulfonil-oximetil)oxetano (tosilato de oxetano) (1,8 g, 4,5 mmol) y NaI
 25 (224 mg, 1,5 mmol, 0,2 equiv.) que se recogieron en DMF (35 ml) y se dejaron en agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. Después, la DMF se retiró al vacío y el sólido resultante se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 10% (20 ml) y NaCl saturado (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite amarillo que se cromatografió en columna ultrarrápida sobre 200 cm³ de gel de sílice usando 3:1 de hexanos:EtOAc como
 30 eluyente para dar 3-metiloxetan-3-ilmetil éster del ácido (2S)-2-

173

benciloxycarbonilamino-4-metil-pentanoico (éster de Cbz-Leu-oxetano) en forma de un aceite pegajoso amarillo.

^1H RMN (CD_3SOCD_3) 7,75 (d, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,0-4,4 (m, 8H), 1,45-1,7 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,85-0,9 (m, 6H).

5 Etapa 3: Preparación de éster bencílico del ácido [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-carbámico

Se disolvió 3-metiloxetan-3-ilmetil éster del ácido (2S)-2-benciloxycarbonilamino-4-metil-pentanoico (éster de Cbz-Leu-oxetano) (2 g, 5,7 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se diluyó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40 μl , 0,3 mmol, 0,054 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) y se añadió al matraz de
10 reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió trietilamina (335 μl , 3,3 mmol, 0,58 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 min más, antes de concentrarse hasta un aceite pegajoso. El producto bruto se disolvió de nuevo en EtOAc (15 ml), se lavó con NH_4Cl al 3% (10 ml) y NaCl saturado (10 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. La reacción produjo un
15 aceite pegajoso incoloro, que cristalizó tras el reposo para dar éster bencílico del ácido [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-carbámico, (éster de Cbz-Leu-OBO).

^1H RMN (CD_3SOCD_3) 7,25-7,35 (m a, 5H), 6,88 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,80 (s,
20 6H), 3,7 (m, 1H) 1,2-1,6 (m, 3H), 0,75-0,85 (m, 6H), 0,70 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butilamina

A éster bencílico del ácido [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-carbámico (3,2 g, 9,2 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se le añadió Pd al
25 10% sobre carbono activado (320 mg, 10 %) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó a 344,737 kPa durante 6h. La reacción se controló por CCF y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró para conseguir 3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butilamina en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CD_3SOCD_3) 3,80 (s, 6H), 3,2-3,4 (s a, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,0-1,4 (m, 2H), 0,75-0,90 (m, 6H), 0,75 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-tiazol-2-ilmetilenoamina

Una solución de 3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butilamina (1,9 g, 8,8 mmol) y tiazolo-2-carboxaldehído (998 mg, 8,8 mmol) en
35

benceno se calentó a reflujo durante 3 h usando un purgador Dean-Stark, tiempo durante el cual se recogió el agua y el residuo restante se evaporó a presión reducida para conseguir [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-tiazol-2-ilmetilenoamina en forma de un sólido de color naranja.

- 5 ^1H RMN (CD_3SOCD_3) 8,4 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,4 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,3 (m, 1H), 0,9 (m, 6H), 0,75 (s, 3H).

Etapa 6: Preparación de [(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-[3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-amina

- 10 A una solución de dibromobenceno (760 mg, 3,2 mmol) en éter anhidro se le añadió una solución 2,5 M de nBuLi en hexanos (1,3 ml, 3,2 mmol) a -30°C . Después de agitar durante 1 h, se añadió lentamente una solución de [3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-tiazol-2-ilmetileno-amina (500 mg, 1,6 mmol) en 5 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se dejó en agitación a la misma temperatura durante 2 h y después la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de
- 15 etilo. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se cromatografió sobre columna ultrarrápida usando 2:1 de hexanos:EtOAc como eluyente para conseguir [(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-[3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-amina en forma de un sólido amarillo.

- 20 ^1H RMN (CD_3SOCD_3) 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,4 (m, 1H), 1,2 (m, 1H), 0,9 (d, 3H), 0,75 (s, 3H), 0,7 (d, 3H).

Etapa 7: Preparación de ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico

- 25 A una solución de [(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-[3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butil]-amina (500 mg, 1,06 mmol) en THF (20 ml) y agua (18 ml) se le añadió HCl 1 N (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de comprobar la CCF para la desaparición del material de partida, se añadió $\text{Li}(\text{OH})\cdot\text{H}_2\text{O}$ (280,2 mg, 6,3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante
- 30 2 h. Después, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 4-6, el producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó para producir ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico en forma de un sólido amarillo.

- 35 Etapa 8: Preparación de cianometilamida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico

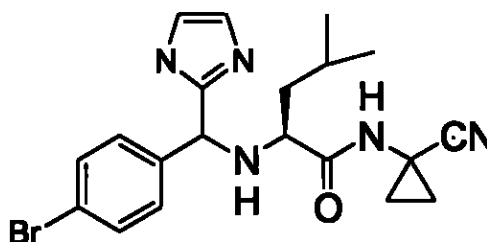
175

En presencia de HATU (1 equiv.) y diisopropiletilamina (4 equiv.), se acopló ácido (2*S*)-2-{{(*S*)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico con aminoacetonitrilo (2 equiv., 1 equiv. de exceso) para dar cianometilamida del ácido (2*S*)-2-{{(*S*)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico en forma de un sólido crema.

¹H RMN (CD₃SOCD₃) 8,73 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,5 (dd, 2H), 7,25 (dd, 2H) 4,92 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 0,9-0,85 (m, 6H).

EJEMPLO 35

10 Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*) 2-{{(*S*)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico



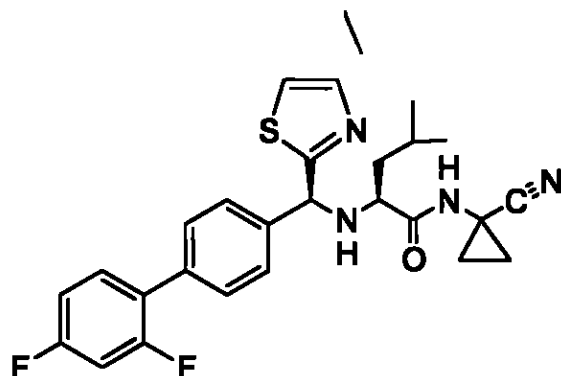
15 El compuesto del título se preparó mediante el acoplamiento de ácido (2*S*)-2-{{(*S*)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico con 1-aminociclopropanecarbonitrilo en presencia de HATU y diisopropilamina, de una manera similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 34. La síntesis de ácido (2*S*)-2-{{(*S*)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico se realizó
20 mediante la adición de bromofenillitio (generado in situ a partir de 1,4-dibromobenceno y n-butilitio) al producto de condensación de imina entre tiazolo-2-carboxaldehído y 3-metil-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-butilamina (éster de L-leucina-OBO, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 34), seguido de desprotección del ortoéster.

25 ¹H RMN (CDCl₃): 0,82 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,23-7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,74 (m, 1H).

EJEMPLO 36

30 Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-{{(*S*)-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico

175

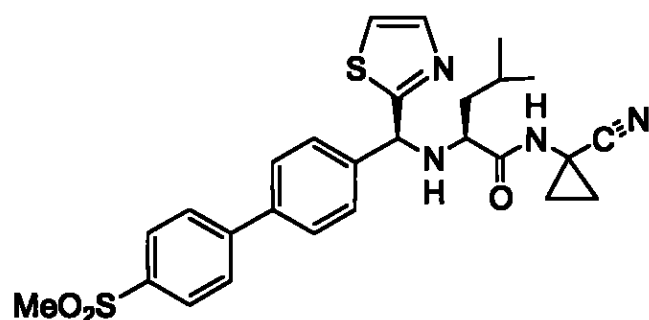


El compuesto del título se preparó mediante el acoplamiento cruzado de Suzuki de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-{(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico con ácido 2,4-difluorobencenoborónico, en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) y diclorometano. EM (-IEN): 479 [M-1]⁺

¹H RMN (CDCl₃): 0,84 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,77 (d, 1H).

EJEMPLO 37

Síntesis de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-{(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico



15

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-{(2',4'-difluorobifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico, mediante el acoplamiento cruzado de Suzuki de (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2*S*)-2-{(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metilpentanoico con ácido 4-metanosulfonilfeniloborónico, en presencia de complejo de [1,1'-bis(difenilofosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) y diclorometano.

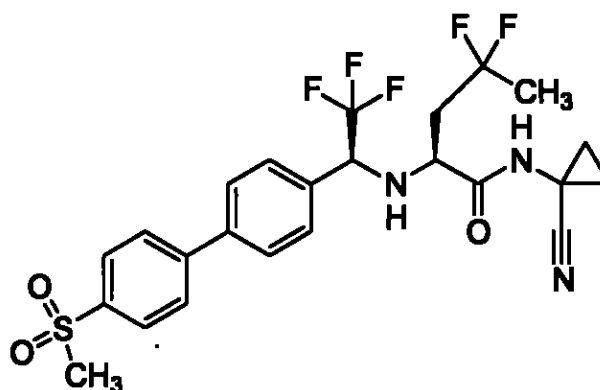
EM (-IEN): 521 [M-1]⁺

172

EJEMPLO 38

Síntesis de N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida

5



Etapla 1: Preparación de N -((benciloxi)carbonil)-3-iodo-L-alaninato de metilo

A una solución de carbobenciloxi-L-serina (25 g, 104 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió una solución de diazometano en éter hasta que persistió un color amarillo claro. El disolvente se evaporó al vacío. Al residuo se le añadieron N,N-dimetilformamida (400 ml) y yoduro de metiltrifenoxifosfonio (50 g, 110 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se le añadió metanol (15 ml) y después la mezcla se vertió sobre tiosulfato sódico al 20% y se extrajo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexanos (2). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (3 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos. El compuesto obtenido se trituró en éter dietílico/hexanos, se filtró y se secó al aire para producir N -((benciloxi)carbonil)-3-iodo-L-alaninato de metilo.

Etapla 2: Preparación de N -((benciloxi)carbonil)-4-oxo-L-norvalinato de metilo

Una mezcla de N -((benciloxi)carbonil)-3-iodo-L-alaninato de metilo (10 g, 27,5 mmol), de la etapa 1, cópula de cinc-cobre (3,3 g) en benceno (110 ml) y N,N-dimetilacetamida (7,4 ml) se sonicó en un baño de ultrasonido durante 2 horas. Durante este periodo, se añadieron 3 porciones de 1,2-dibromoetano (0,24 ml) y clorotrimetilsilano (0,17 ml). Después, a esta mezcla se le añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,958 g, 1,4 mmol) y cloruro de acetilo (2,5 ml, 35,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite con acetato de etilo, después la

125

capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro amónico y con salmuera (2 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos para producir *N*-((benciloxi)carbonil)-4-oxo-L-norvalinato de metilo.

5 Etapa 3: Preparación de *N*-((benciloxi)carbonil)-4,4-difluoro-L-norvalinato de metilo

A una solución de *N*-((benciloxi)carbonil)-4-oxo-L-norvalinato de metilo (1,3 g, 4,65 mmol) en diclorometano (20 ml) y metanol (0,019 ml) a 0°C se le añadió lentamente DAST (2,46 ml). El baño de hielo se retiró y se reemplazó por un baño de
10 agua caliente (57°C). El baño de agua caliente se reemplazó 3 veces y después la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió lentamente sobre NaHCO₃ saturado frío, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al
15 vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos para producir *N*-((benciloxi)carbonil)-4,4-difluoro-L-norvalinato de metilo.

Etapa 4: Preparación de (1*S*)-3,3-difluoro-1-(hidroximetil) butilcarbarnato de bencilo

A una solución de *N*-((benciloxi)carbonil)-4,4-difluoro-L-norvalinato de
20 metilo (1,59 g, 5,29 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió cloruro de litio (919 mg) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente borohidruro sódico (820 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadió otra porción de borohidruro sódico (100 mg) y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó lentamente con HCl 1 N seguido de la
25 adición de otra alícuota de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir (1*S*)-3,3-difluoro-1-(hidroximetil)butilcarbarnato de bencilo.

30 Etapa 5: Preparación de (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoropentan-2-amina

A una solución de (1*S*)-3,3-difluoro-1-(hidroximetil) butilcarbarnato de bencilo (de la etapa 4) en etanol (25 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 150 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (pompa) durante 2 h. Se añadió diclorometano y la mezcla se filtró sobre Celite. El disolvente se evaporó al vacío. El
35 residuo se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadieron trietilamina (1 ml), *N,N*-

179

dimetilaminopiridina (10 mg) y cloro-*t*-butildimetilsilano (844 mg). La mezcla se agitó durante la noche y después se le añadieron agua y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoropentan-2-amina.

Etapla 6:Preparación de (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoro-*N*-((1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno)pentan-2-amina

Una solución de (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoropentan-2-amina, de la etapa 5 y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal (80 %, 0,9 ml) en benceno (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche con un aparato Dean-Stark. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo y hexanos para producir (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoro-*N*-((1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno)pentan-2-amina.

Etapla 7:Preparación de (2*S*)-2-(((1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)-4,4-difluoropentan-1-ol

A una solución a -78°C de 1,4-dibromobenceno (330 mg) en THF (5,2 ml) se le añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexanos (0,52 ml) y la solución se dejó proceder durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de (2*S*)-1-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)-4,4-difluoro-*N*-((1*E*)-2,2,2-trifluoroetilideno)pentan-2-amina (333 mg) en THF (5,2 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, después se vertió sobre cloruro amónico frío saturado, se extrajo con acetato de etilo (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en THF (10 ml) enfriado en un baño de hielo/agua y se le añadió fluoruro de *n*-tetrabutylamonio (1M en THF, 1,5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se vertió sobre agua fría, se extrajo con acetato de etilo (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir (2*S*)-2-(((1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)-4,4-difluoropentan-1-ol.

Etapla 8:Preparación de *N*²-[(1*S*)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-*N*¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-*L*-norvalinamida

Se convirtió (2*S*)-2-(((1*S*)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)amino)-4,4-difluoropentan-1-ol en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en la Etapa 9 del Ejemplo 15.

Etapla 9:Preparación de *N*¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-*N*²-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-*L*-norvalinamida

180

Se convirtió N^2 -[(1S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en la Etapa 10 del Ejemplo 15.

5 Etapa 10: Preparación de N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida

Se convirtió N^1 -(1-Cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en la Etapa 11 del Ejemplo 15.

10 Usando procedimientos experimentales similares a los listados anteriormente, se sintetizaron los siguientes compuestos.

NOMBRE	CARACTERIZACIÓN
N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-L-leucinamida	EM (+IEN): 328,3 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 360,2 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 405,1 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 405,1 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 405,1 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 405,1 [M+1] ⁺
N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]carbonil} fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 486,3 [M+1] ⁺

185

15

N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4- [[4-(2-fluoroetil)piperazin-1- il]carbonil} fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 486,2 [M+1] ⁺
N ² -[1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 404,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4-(3- hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]etil}-L- leucinamida	EM (+IEN): 410,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1- [4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenil]etil}-L- leucinamida	EM (+IEN): 436,2 [M+Na] ⁺ , 414,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3- pentafluoropropil]-N ¹ -(cianometil)-L- leucinamida	EM (+IEN): 458,1, 456,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,3,3,3- pentafluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)propil]-L- leucinamida	EM (+IEN): 455,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1- (4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L- leucinamida	EM (+IEN): 422,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1- {4-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1- enil]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 434,1 [M+Na] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3- pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4- il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 500,1 [M+Na] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3- pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'- bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 532,1 [M+Na] ⁺

153

N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 421,2 [M+Na] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(morfolin-4-ilocarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 441,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[metoxi (metil)amino]carbonil} fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 415,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-tien-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 388,3 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 397,2 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 397,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 401,4 [M-21] ⁻
N ² -[(1S)-1-(4'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 407,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 418,4 [M-21] ⁻
Éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-2-carboxílico	EM (-IEN): 440,5 [M-21] ⁻

Éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-3-carboxílico	EM (-IEN): 440,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(3',4'-dimetoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 442,5 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 450,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 450,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-formil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 410,2 [M-21] ⁻
N ² -{(1S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 461,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 466,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 421,5 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 384,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 433,5 [M-21] ⁻
Éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-	EM (-IEN): 440,4 [M-21] ⁻

184

carboxilico	
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 384,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-furil)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 372,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 451,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 451,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 451,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 412,4 [M-21] ⁻
N ² -{(1S)-1-[4'-(acetilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 457,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metiltien-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 402,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 400,4 [M-21] ⁻
N ² -{(1S)-1-[4-(5-acetiltien-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 430,4 [M-21] ⁻

184

N ² -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 424,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 450,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 430,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 418,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',3',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (-IEN): 436,4 [M-21] ⁻
Ácido 3-(4'-{1-[1-(cianometil-carbamoi)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-3-il)-acrílico	EM (-IEN): 452,5 [M-21] ⁻
N ² -{(1S)-1-[4-(9-antril)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 482,5 [M-21] ⁻
N ² -[(1S)-1-(4'-benzoil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 486,5 [M-21] ⁻
N ² -[(1S)-1-(3'-acetil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 440,5 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-1-[2'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 421,4 [M-21] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 482,2 [M+1] ⁺

126

N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 466,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-morfolin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 413,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 419,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 419,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilotien-2-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 409,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-8-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 419,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 455,2 [M+1] ⁺
N ² -{1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 483,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 483,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 482,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 450,2 [M+1] ⁺

132

N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 407,2/408,2 [M+1] ⁺ / [M+2] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(morfolin-4-ilosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 553,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(isopropilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 510,3 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 483,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-[(acetilamino)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 525,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 496,2 [M+1] ⁺
N ² -[1-(5-bromotien-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 413,2 [M+1] ⁺
N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 403,9, 405,9 [M+1] ⁻
Éster <i>terc</i> -butilico del ácido 4-(4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-il)-piperazina-1-carboxílico	EM (+IEN): 588,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 488,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 532,3 [M+1] ⁺

N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 559,9 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 399,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(1-{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 411,2 [M+1] ⁺
Ácido 4-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico	EM (-IEN): 370,2 [M-1] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 534,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 454,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 512,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 425,1 [M+1] ⁺
N ² -{1-[4-(3- <i>terc</i> -butil-1,2,4-triazin-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 463,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-{2-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 565,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 477,1 [M+1] ⁺

129

N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 566,3 [M+1] ⁺
N ² -[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 406,0, 408,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-3-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 450,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(3-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 405,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-3-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 488,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-3-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 482,2 [M+1] ⁺
N-(cianometil)-1-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino]ciclohexanocarboxamida	EM (-IEN): 337[M-1] ⁻
1-{[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino}-N-(cianometil)ciclohexanocarboxamida	EM (+IEN): 418, 420 [M+1] ⁺
N-(cianometil)-1-[[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]amino]ciclohexanocarboxamida	EM (+IEN): 500 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperidin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 411[M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 489 [M+1] ⁺

12

190

N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-3-ciclopropilalaninamida	EM (+IEN): 404, 406 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-3-ciclopropil-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]alaninamida	EM (+IEN): 403 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 481 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 335 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 434 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 358 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 481 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fenoxifenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 420 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 482, 484 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-[4-(4-cloropiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 439 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-[4'-(acetilamino)-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 475 [M+1] ⁺

N ² -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 404 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 435 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 435 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4''-(metilsulfonyl)-1,1':4',1''-terfenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 558 [M+1] ⁺
N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)alaninamida	EM (+IEN): 418, 420 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil} alaninamida	EM (+IEN): 494 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil} alaninamida	EM (+IEN): 462 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 418 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 446 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 434 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 421,4 [M+1] ⁺

N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 421,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(1-idroxi-1-metiletil)-1-oxidopiridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 479,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 483,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 509,2 [M+1] ⁺
N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 434,2 [M+1] ⁺ , EM (+IEN): 432,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 412,2 [M+1] ⁺
N ² -{1-[3'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 461,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 454,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 440,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-idroxietil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 484,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 540,1 [M+1] ⁺

Éster metílico del ácido 4-{1-[1-(cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico	EM (+IEN): 386,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(E)-2-quinolin-2-iletetil]fenil}etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 481,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 553,3 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-{4-[3-(5-bromopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 553,3 [M+1] ⁺ , EM (+IEN): 551,1 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-benzoyl)fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 432,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(tien-2-ilocarbonil)fenil]etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 438,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenil]etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 439,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(Z)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 508,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 508,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isobutiril)fenil]etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 398,2 [M+1] ⁺

194

N ² -{(1S)-1-[4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 491,1 [M+1] ⁺ , EM (+IEN): 489,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 353,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 352,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 422,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 411,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN) : 450,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN) : 469,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN) : 443,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{1-[4'-(dimetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (+IEN) : 447,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-1-(4-[[[(cianometil)amino]carbonil} fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 410,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1R)-1-(4-[[[(cianometil)amino]carbonil} fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 410,2 [M+1] ⁺

197

N ¹ -(cianometil)-N ² -{2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 482,1 [M+1] ⁺
Ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico	EM (+IQPA) : 448,0 [M+1] ⁺
Metoxi-metil-amida del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico	EM (+IQPA) : 491,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-([4-(metilsulfonil)bencil]tio)metil]fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 542,3 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 439,1 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[3'-(aminosulfonil)-4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 561,1 y 563,1 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-bromo-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 560,1 y 562,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+ESII) : 497,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-{5-cloro-3-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il} fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN) : 593,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[(feniltio)metil]fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 450,0 [M+1] ⁺

190

N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 536,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[(4-fluorobenzoil)amino]metil}fenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 479,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 406,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 508,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 496,1 [M+1] ⁺
N ² -((1S)-1-{4-[(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)carbonil]amino)metil}fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 594,4 [M+1] ⁺
N ² -((1S)-1-{4-[(9-cloro-3-metil-4-oxoisoxazolo[4,3-c]quinolin-5 (4H)-il)metil]fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 574,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 512,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4"-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1':2',1"-terfenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 592,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 512,2 [M+1] ⁺

197

N ² -{(1S)-1-[2'-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 516,3 y 518,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-hidroxietyl)tio]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida	EM (-IEN) : 478,1 [M-1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etyl)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 500,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-hidroxietyl)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 512,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etyl)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 482,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-({2-[metoxi (metil)amino]-2-oxoetyl)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 569,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 540,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IQPA) : 506,2 [M+1] ⁺
N ² -{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 492,0, 494,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{[4-(metilsulfonyl)fenil][4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 534,2 [M-1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il][4-(metilsulfonyl)fenil]metil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 568,2 [M+1] ⁺

N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 368,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 420,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 435,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 406,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 419,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 419,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 420,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 431,1 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 472,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 462,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil]piridin-2-il}etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 489,6 [M+1] ⁺

169

N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 512,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 494,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 485,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 472,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 538,1 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[3'-(aminosulfonyl)-4'-metoksi-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 539,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 461,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 469,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 509,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 446,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-4-fluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 500,1 [M+1] ⁺

200

N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 526,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 540,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 421,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-5-ilpiridin-2-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IQPA): 482,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-6-ilpiridin-2-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IQPA): 482,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	1H RMN (CD ₃ COCD ₃) δ 8,15 (1H, m), 8,0 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,55 (2H, d), 6,1 (1H, dt), 4,0-4,1 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,4-2,5 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 1,4-1,55 (4H, m), 0,85-1,05 (8H, m).
N ² -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 522,3 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 430,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 557,2 [M-1] ⁻
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-1-[4-(1-etoxivinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 422,2 [M-1] ⁻

2.01

N ² -[(1S)-1-(4-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 396,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 396,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 354,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 434,3 [M+Na] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-metilciclopropil)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 408,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 472,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 389,3 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[5-(4-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 473,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 473,2 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[5-(3-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 473,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-hidroxietil)fenil]piridin-2-il}etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 475,5 [M+1] ⁺

203

N ² -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 452,2 [M-1] ⁻
N ² -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 495,83 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 479,8 [M+1] ⁺
N ² -(1-bencil-2,2,2-trifluoroetil)-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (-IQPA): 366,1 [M-1]-
N ² -[(1S)-1-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 410,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-4-metil-L-leucinamida	EM (+IQPA): 420,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-metil-L-leucinamida	EM (+IQPA): 446,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 503,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 451,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 445,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 445,1 [M+1] ⁺

773

N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 445,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida	EM (+IEN): 490,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 438,3 [M+1] ⁺
N ¹ -[(1S)-1-cianoetil]-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 496,3 [M+1] ⁺
N ¹ -[(1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 556,3 [M+1] ⁺
N ¹ -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 588,2 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 482, 484 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 485 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 407, 409 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 483 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 488 [M+1] ⁺

2024

N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 420 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 461 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 421 [M+1] ⁺
(4S)-N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 536 [M+1] ⁺
(4S)-N ¹ -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 562 [M+1] ⁺
(4S)-N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 504 [M+1] ⁺
(4S)-N ¹ -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 530 [M+1] ⁺
(4S)-N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida	EM (+IEN): 460, 462 [M+1] ⁺
(4S)-N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida	EM (+IEN): 486, 488 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4-(6-aminopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 420 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida	EM (+IEN): 450, 452 [M+1] ⁺

205

N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 468,8 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 494,8 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 445,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 447,8 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 501,8 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 526,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 538,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 558,2 [M+1] ⁺
(4R)-N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 536,1 [M+1] ⁺
(4R)-N ¹ -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 562,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 468,2 [M+1] ⁺

205

N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 461,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 428,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 392,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 418,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 425,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 437,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 451,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 468,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 451,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 425,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-1-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 439,3 [M+1] ⁺

209

282

N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida	EM (+IEN): 540,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N ² -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 449,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IEN): 556,3 [M+1] ⁺
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-alaninamida	EM (+IQPA): 363,8, 365,8 [M+1] ⁺
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 533,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}propil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 590,4 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida	EM (+IQPA): 440,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(isopropilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 560,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-ciano-1-metiletil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 510,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 566,4 [M+1] ⁺

200

N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 522,3 [M+1]⁺
N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 522,3 [M+1]⁺
N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida	EM (+IQPA): 527,3 [M+1]⁺
N¹-(cianometil)-N²-{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida	EM (-IEN): 572,2 [M-1]⁻ y 573,3
N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-2-il)metil]-L-leucinamida	¹HRMN (d₆-dmso): 8,7 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,03 (2H, d), 6,98 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,90 (1H, s), 4,15 (m, 2H), 3,30 (8H, m), 3,23 (1H, m), 2,65 (1H, d), 1,80 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,25 (1H, m), 0,86 (3H, d), 0,81 (3H, d). LC/EM, M+1: 502,4,
metanosulfonato de N¹-(cianometil)-N²-[(S)-(4'-piperazin-4-io-1-il-1,1'-bifenil-4-il)(tien-2-il)metil]-L-leucinamida	¹HRMN (d₆-dmso): 8,7 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,03 (2H, d), 6,98 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,90 (1H, s), 4,15 (m, 2H), 3,30 (8H, m), 3,23 (1H, m), 2,65 (1H, d), 1,80 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,25 (1H, m), 0,86 (3H, d), 0,81 (3H, d). LC/EM, M+1: 502,4,
N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida	¹H RMN (H RMN (CDCl₃): 0,77 (d, 3H), 0,9 (d, 3H); 1,38 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 2,01 (s a, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,89 (1H, s), 7,03 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,97 (d, 2H).

25

N ¹ -(cianometil)-N ² -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometil)fenil]metil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 556,5 y 558,5 [M+1] ⁺
N ² -{(S)-(4-clorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 524,3 y 525,5 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 468 [M+1] ⁺
N ² -[(S)-(4-bromofenil) (tien-2-il)metil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): 1H, t), 7,48 (2H, d), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (2H, d), 6,96 (1H, m), 6,91 (1H, dd)), 4,90 (1H, s), 4,13 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,70 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,25 (1H, m), 0,85 (3H, d), 0,80 (3H, d). LC/EM, M-1: 3,81
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil](tien-2-il)metil]-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 466,1,
N ² -{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (-IEN): 496,1 [M-1] ⁻
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 545,2 y 546,3 [M+1] ⁺
N ² -[(S)-(4-bromofenil) (2-furil)metil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 404,1 y 405,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(S)-2-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida	EM (+IQPA): 479,2 [M+1] ⁺
N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-L-norvalinamida	EM (+IEN): 392, 394 [M+1] ⁺

210

N²-{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 482,1 y 481,2 [M+1]⁺
N¹-(cianometil)-N²-{1-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 514 [M+1]⁺
N²-[(R)-(4-bromofenil) (4-clorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida	EM (+IQPA): 482,1 y 481,2 [M+1]⁺
N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 468 [M+1]⁺
N²-[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 432,0,
N²-[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 418,2,
N¹-(cianometil)-N²-{(S)-(2,4-difluorofenil)[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida	EM (+IQPA) 525,3, 524,3 [M-1]⁻ y 526,4 [M+1]⁺. 1H RMN (CD₃SOCD₃) δ 8,01 (dd, 2H), 7,8 (dd, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,11 (dd, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (s,3H), 1,84 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,9-0,8 (m, 6H).
N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida	¹HRMN (d₆-dmso): δ, 7,95 (2H, d), 7,85 (2H, m), 7,65 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,47 (2H, m), 7,10 (1H, dd), 4,80 (1H, d), 4,13 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,05 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,8 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,30 (1H, m), 0,84 (3H, d), 0,76 (3H, d). LC/EM, M-1: 493,5,

211

N ¹ -(cianometil)-N ² -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 507,5
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida	LC/EM, M+1: 556,1, M-1: 554,0
N ¹ -(cianometil)-N ² -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 540,1
N ² -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-norvalinamida	EM (+IEN): 446,1, 448,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 522,3 [M+1] ⁺
N ² -[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 460,1,
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): 8,96 (1H, s), 7,96 (2H, d), 7,87 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,76 (1H, d), 4,98 (1H, s), 3,24 (3H, s), 3,10 (1H, m), 2,5 (1H, d), 2,09 (3H, s), 1,85 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,25 (1H, m), 1,10 (2H, m), 0,86 (3H, d), 0,83 (3H, d). LC/EM, M-1: 534,2,
N ¹ -(cianometil)-N ² -{(S)-3-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil]-L-leucinamida	EM (+IQPA): 479,2 y 478,3 [M-1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 494 [M+1] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,47

292

	(d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,02 (d, 2H).
N ² -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida	EM (-IEN): 416, 418 [M-1] ⁻ ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,97 (3H, t), 0,98 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 3,27 (1H, m), 1,04 (m, 1H), 7,1 (s a, 1H), 1,24 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).
N ² -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): t), 7,52 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,00 (1H, d), 4,91 (1H, s), 4,14 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,81 (1H, dd), 1,85 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,30 (1H, m), 0,86 (3H, d) 0,82 (3H, d).
N ² -[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 443,8
N ¹ -(cianometil)-N ² -((S)-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]{4-[4-(metilsulfonyl)fenil]tien-2-il}metil)-L-leucinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): 8,75 (1H, t), 7,90 (9H, m), 7,70 (2H, d), 7,57 (3H, m), 5,06 (1H, s), 4,18 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,22 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,85 (1H, d), 1,90 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,35 (1H, m), 0,89 (3H, d), 0,85 (3H, d). LC/EM, M-1: 648,1,
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -[(S)-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida	LC/EM, M+1: 522,3, M-1: 521,4,
N ² -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida	EM (+IEN): 495 [M+1] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,97 (3H, t). 0,98 (m*, 1H); 1,08 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,57-1,8 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 4,16 (c, 1H), 4,9 (s a*, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

299

N ² -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 526,2,
N ² -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-N ¹ -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	LC/EM, M-1: 521,4,
N ² -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-N ¹ -(cianometil)-L-leucinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): 8,63 (1H, t), 7,84 (2H, d), 7,79 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,40 (2H, m), 7,09 (1H, dd), 4,81 (1H, d), 4,13 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,65 (1H, dd), 1,80 (1H, m), 1,45 (1H, m), 0,85 (3H, d), 0,76 (3H, d). LC/EM, M-1: 495,4,
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 524,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 431,0 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 548,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 406,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 474,2 [M+1] ⁺ (100%). ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 7,6 (m, 8H) 7,4 (m, 1H) 7,25 (s, 1H) 5,2 (s, 1H) 4,1 (m, 2H) 3,3 (m, 1H) 2,05 (s, 1H) 1,75 (m, 1H) 1,6 (s, 6H) 1,4 (m, 2H) 1,25 (t, 2H) 1,0 (m, 4H).

274

N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-norvalinamida	¹ HRMN (d ₆ -dmso): 8,72 (1H, s), 8,48 (1H, m), 8,02 (2H, d), 7,84 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,46 (2H, d), 4,30 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,85 (1H, dd), 2,33 (3H, s), 1,46 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,88 (1H, m), 0,86 (3H, t), 0,73 (1H, m). LC/EM, M+1: 431,2,
Cianometil-amida del ácido 2-{[(4-bromofenil)-piridin-4-il-metil]-amino}-pentanoico	EM (+IQPA): 400,9 y 401,2 [M+1] ⁺
Cianometil-amida del ácido 2-{[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino}-pentanoico	EM (+IQPA): 407,1 y 406 [M+1] ⁺
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-acetilbifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 458 [M+1] ⁺ , 480 [M+1+Na] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,-7 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,65-7,69 (2 x d, 4H), 8,03 (d, 2H).
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(2',4'-Difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 452 [M+1] ⁺ , 474 [M+1+Na] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,90 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 1,41-1,5 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 3,32 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,53 (d, 2H).
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 452 [M+1] ⁺ , 474 [M+1+Na] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,97 (t, 3H), 0,98 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 2,18 (s a, 1H), 3,29 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,13-7,3 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

295

(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 468 [M+1] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,99 (t, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,19 (s a, 1H), 3,33 (dd, 1H), 4,17 (c, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,62 (m, 1H).
(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico	EM (-IEN): 507,0 [M-1] ⁻
Cianometil-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-Bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico	EM (+IQPA): 479,2 y 478,3[M-1] ⁻
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 450,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 464,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 464,3 [M+1] ⁺
(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-5-il)-fenil]-etilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 455,1 [M+1] ⁺
(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 509,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 434,4 [M+1] ⁺

N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 448,2 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 448,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-trifluorometoxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 500,1 [M+1] ⁺
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-Trifluoro-1-(4'-metilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 430 [M+1] ⁺ . ¹ H RMN (CDCl ₃) 0,90 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 1,02 (m, 1H) 1,4-1,5 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,35 (dd, 1H), 4,1 (c, 1H), 7,21 (s, 1H) 7,24 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-Cianobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico	EM (+IEN): 441 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 446,3 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)fenil]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 460,1 [M+1] ⁺
N ¹ -(1-cianociclopropil)-N ² -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metoxicarbonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida	EM (+IEN): 474,3 [M+1] ⁺
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-Bromofenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico	MS (-IEN): 445, 447 [M-1] ⁻ . RMN (CDCl ₃): 0,82 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,23-7,25 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,74 (m, 1H).

Cianometil-amida del ácido (2S)-2-{(S)-[(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino}-4-metil-pentanoico	EM (+IQPA): 418,9,420,9 [M-1] ⁺
(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico	EM (+IQPA): 483,3 [M+1] ⁺
(1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico	EM (+IQPA): 483,3 [M+1] ⁺
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(2',4'-Difluorobifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico	EM (-IEN): 479 [M-1] ⁻ . ¹ H RMN (CDCl ₃): 0,84 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 5,02 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,77 (d, 1H).
(1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4'-metanosulfonilbifenil-4-il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico	EM (-IEN): 521 [M-1] ⁻ .
N1-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IQPA): 499,4 [M+1] ⁺
N1-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida	EM (+IQPA): 510,1 [M+1] ⁺
N2-[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N1-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida	EM (+IEN): 472,1 [M+1] ⁺

N1-(1-cianociclopropil)-N2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida	EM (+IEN): 482 [M+1]+
N2-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N1-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida	EM (+IEN): 454,1, 456,2 [M+1]+
N1-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-norvalinamida	EM (+IEN): 498,3 [M+1]+
N1-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-norvalinamida	EM (+IEN): 530,3 [M+1]+

Composición Farmacéutica

Como realización específica de esta invención, se formulan 100 mg de N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida, con suficiente lactosa dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Los compuestos descritos en la presente solicitud presentaron actividad en los siguientes ensayos. Además, los compuestos descritos en la presente solicitud tienen un perfil farmacológico potenciador con respecto a compuestos descritos anteriormente.

Ensayo de Catepsina K

Se prepararon diluciones en serie (1/3) de 500 µM a 0,0085 µM de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO). Después se añadieron 2 µL de DMSO de cada dilución a 50 µL de tampón de ensayo (MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; DTT, 2,5 mM y DMSO al 10%) y 25 µL de catepsina K humana (0,4 nM) en solución de tampón de ensayo. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa agitadora y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Z-Leu-Arg-AMC (8 µM) en 25 µL de tampón de ensayo a las soluciones de ensayo. Se siguió la hidrólisis del grupo saliente cumarina (AMC) por espectrofluorometría (Exλ =355 nm; Emλ = 460 nm) durante 10 minutos.

Se calculó el porcentaje de inhibición ajustando los valores experimentales a un modelo matemático patrón para curva dosis respuesta.

Ensayo de Catepsina L

Se prepararon diluciones en serie (1/3) de 500 μM a 0,0085 μM de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO). Después, se añadieron 2 μL de DMSO de cada dilución a 50 μL de tampón de ensayo (MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; DTT, 2,5 mM y DMSO al 10%) y 25 μL de catepsina L humana (0,5 nM) en solución de tampón de ensayo. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa agitadora y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Z-Leu-Arg-AMC (8 μM) en 25 μL de tampón de ensayo a las soluciones de ensayo. Se siguió la hidrólisis del grupo saliente cumarina (AMC) por espectrofluorometría ($\text{Ex}\lambda = 355 \text{ nm}$; $\text{Em}\lambda = 460 \text{ nm}$) durante 10 minutos. Se calculó el porcentaje de inhibición ajustando los valores experimentales a un modelo matemático patrón para curva dosis respuesta.

Ensayo de Catepsina B

Se prepararon diluciones en serie (1/3) de 500 μM a 0,0085 μM de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO). Después, se añadieron 2 μL de DMSO de cada dilución a 50 μL de tampón de ensayo (MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; DTT, 2,5 mM y DMSO al 10%) y 25 μL de catepsina B humana (4,0 nM) en solución de tampón de ensayo. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa agitadora y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Z-Leu-Arg-AMC (8 μM) en 25 μL de tampón de ensayo a las soluciones de ensayo. Se siguió la hidrólisis del grupo saliente cumarina (AMC) por espectrofluorometría ($\text{Ex}\lambda = 355 \text{ nm}$; $\text{Em}\lambda = 460 \text{ nm}$) durante 10 minutos. Se calculó el porcentaje de inhibición ajustando los valores experimentales a un modelo matemático patrón para curva dosis respuesta.

Ensayo de Catepsina S

Se prepararon diluciones en serie (1/3) de 500 μM a 0,0085 μM de los compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO). Después, se añadieron 2 μL de DMSO de cada dilución a 50 μL de tampón de ensayo (MES, 50 mM (pH 5,5); EDTA, 2,5 mM; DTT, 2,5 mM y DMSO al 10%) y 25 μL de catepsina S humana (20 nM) en solución de tampón de ensayo. Las soluciones de ensayo se mezclaron durante 5-10 segundos en una placa agitadora y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Z-Leu-Arg-AMC (8 μM) en 25 μL de tampón de ensayo a las soluciones de ensayo. Se siguió la hidrólisis del grupo saliente cumarina

(AMC) por espectrofluorometría ($Ex\lambda = 355\text{ nm}$; $Em\lambda = 460\text{ nm}$) durante 10 minutos. Se calculó el porcentaje de inhibición ajustando los valores experimentales a un modelo matemático patrón para curva dosis respuesta.

5

10

15

20

25

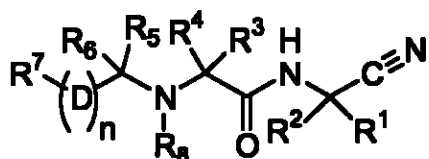
30

35

221

REIVINDICACIONES

1.La presente invención se refiere a compuestos de la siguiente formula química:



5 en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C₃₋₆, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos
10 arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halo, cicloalquilo C₃₋₆, -
15 SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -OR⁹, -N (R¹²)₂, arilo, heteroarilo o heterociclilo donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

20 o R¹ y R² pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, haloalquilo, o halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C₃₋₆ o de uno a seis halo;
25

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ donde dichos grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos con cicloalquilo C₃₋₆ o de uno a seis halo;

o R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈, anillo C₅₋₈ cicloalquenilo, o un heterociclilo
30 de cinco a siete miembros donde dichos grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo,

221

alcoxi o ceto;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con halo 1-6;

R⁶ es arilo, heteroarilo, haloalquilo C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde dichos grupos arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo están opcionalmente
 5 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalcoxi, -SR⁹, -SR¹², -SOR⁹, -SOR¹², -SO₂R⁹, -SO₂R¹², -SO₂CH (R¹²) (R¹¹), -OR¹², -N (R¹⁰) (R¹¹), ciano, o arilo que está opcionalmente sustituido con -SO₂R¹²;

cada D es independientemente alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, arilo,
 10 heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, están opcionalmente sustituidos sobre el átomo de carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo, halo, ceto, alcoxi, -SR⁹, -SR¹², -OR⁹, -OR¹², N (R¹²)₂, -SO₂R⁹, o -
 15 SO₂R¹⁰;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, -C (O)OR¹⁰, -C (O)OSi[CH (CH₃)₂]₃, -OR⁹, -OR¹⁰, -C (O)R¹⁰, -R¹⁰C (O)R⁹, -C (O)R⁹, -C (O)N (R^a) (R^b), -C (O)N (R¹²) (R¹²), -C (O)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)OH, -SR¹², -
 20 SR⁹, -R¹⁰SR⁹, -R⁹, -C (R⁹)₃, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R⁹)₂, -NR¹⁰C (O)NR¹⁰S (O)₂R⁹, -SO₂R¹², -SO (R¹²), -SO₂R⁹, -SO_mN (R^c) (R^d), -SO_mCH (R¹⁰) (R¹¹), -SO₂N (R¹⁰)C (O) (R¹²), -SO₂ (R¹⁰)C (O)N (R¹²)₂, -OSO₂R¹⁰, -N (R¹⁰) (R¹¹), -N (R¹⁰)C (O)N (R¹⁰) (R⁹), -N (R¹⁰)C (O)R⁹, -N (R¹⁰)C (O)R¹⁰, -N (R¹⁰)C (O)OR¹⁰, -N (R¹⁰)SO₂ (R¹⁰), -C (R¹⁰) (R¹¹)NR¹⁰C (R¹⁰) (R¹¹)R⁹, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰)R⁹, -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)SC (R¹⁰) (R¹¹) (R⁹), R¹⁰S-, -C (R^a) (R^b)NR^aC (R^a) (R^b) (R⁹), -C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (R^a) (R^b)C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (O)C (R^a) (R^b)N (R^a) (R^b), -C (R^a) (R^b)N (R^a)C (O)R⁹, -C (O)C (R^a) (R^b)S (R^a), C (R^a) (R^b)C (O)N (R^a) (R^b), -B (OH)₂, -OCH₂O-
 25 o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo; donde dichos grupos están
 30 opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, ceto, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, -OR⁹, -NO₂, -NH₂, -NHS (O)₂R⁸, -R⁹SO₂R¹², -SO₂R¹², -SO (R¹²), -SR¹², -SR⁹, -SO_mN (R^c) (R^d), -SO_mN (R¹⁰)C (O) (R¹²), -C (R¹⁰) (R¹¹)N (R¹⁰) (R¹¹), -C (R¹⁰) (R¹¹)OH, -COOH, -C (R^a) (R^b)C (O)N (R^a) (R^b), -C (O) (R^a) (R^b), -N (R¹⁰)C (R¹⁰) (R¹¹) (R⁹), -N (R¹⁰)CO (R⁹), -NH
 35

223

(CH₂)₂OH, -NHC(O)OR¹⁰, -Si(CH₃)₃, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- o R⁴ y R⁸ pueden tomarse junto con cualquiera de los átomos a los que pueden estar unidos para formar un sistema de anillos heterociclilo de 4-10 miembros donde
- 5 dicho sistema de anillos, que pueden ser monocíclicos o bicíclicos, está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, hidroxialquilo, hidroxilo, ceto, -OR¹⁰, -SR¹⁰ o -N(R¹⁰)₂;

- R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, arilo, aril-alquilo
- 10 (C₁₋₄), heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo (C₁₋₄) y heterociclil-alquilo (C₁₋₄) donde dichos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi o -SO₂R¹²;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

- 15 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alcoxi, ciano, -NR¹⁰ o -SR¹⁰;

- R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, -O
- 20 (alquil C₁₋₆), hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo, donde dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

- R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)arilo, (alquil C₁₋₆)hidroxilo, alcoxi,
- 25 hidroxilo, halo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo donde dicho alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₈ y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos sobre el carbono o el heteroátomo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ o halo;

- o R^a y R^b pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos o
- 30 los que están entre ellos para formar un anillo cicloalquilo C₃₋₈ o un anillo C₃₋₈ heterociclilo donde dicho sistema de anillos de 3-8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo;

- R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno, dos
- 35 o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o -OR⁹;

226

R^d es hidrógeno o alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o $-OR^9$;

o R^c y R^d pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos o los que están entre ellos para formar un anillo C_{3-8} heterociclilo que está
5 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo hidroxialquilo, hidroxilo, alcoxi o ceto;

n se selecciona independientemente entre un número entero de cero a tres;

cada m se selecciona independientemente entre un número entero de cero a dos;

10 y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.El compuesto de la reivindicación 1 donde R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, o R^1 y R^2 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están
15 unidos para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-8} estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o halo, y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 3.El compuesto de la reivindicación 2 donde R^3 es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con de uno a seis halo y R^4 es hidrógeno, y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 4.El compuesto de la reivindicación 3 donde R^3 es n-propil, isobutilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, o 2,2-dicloroetilo y R^4 es hidrógeno; y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 5.El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es hidrógeno y R^6 es arilo o heteroarilo estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo o $-SO_2R^{12}$; las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 6.El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es hidrógeno y R^6 es alquilo

C₁₋₆ sustituido con 1-6 halo; las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

7.El compuesto de la reivindicación 6 donde R⁵ es hidrógeno y R⁶ es trifluorometilo o 3,3,3,2,2-pentafluoroetilo; las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

8.El compuesto de la reivindicación 6 donde n es dos, cada D es independientemente arilo o heteroarilo y R⁷ es -SO_mCH(R¹⁰)(R¹¹) o -SO_m(R^c)(R^d), cada R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

9.El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 15 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-3-metilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]carbonil} fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]carbonil} fenil)etil]-L-leucinamida;
- 30 N²-[1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 35 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenil]etil}-L-leucinamida;

- N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)propil]-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-enil]fenil}etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil]-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]propil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-3-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(morfolin-4-ilocarbonil)fenil]etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[metoxi(metil)amino]carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-tien-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
- 30 N²-[(1S)-1-(4'-ciano-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- 35 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-

- 2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-2-carboxílico;
 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-
 2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-3-carboxílico;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-dimetoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-
 5 trifluoroetil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-
 L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-formil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-
 benzotiazol-6-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-
 15 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]etil}-L-
 leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-3-ilfenil)etil]-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-
 25 leucinamida;
 éster metílico del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-
 2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-2-ilfenil)etil]-L-
 leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-
 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-furil)fenil]etil}-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-
 35 il]fenil}etil]-L-leucinamida;

- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4'-(acetilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-
- 10 N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metiltien-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 15 N²-{(1S)-1-[4-(5-acetiltien-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',3',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- ácido 3-(4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoroetil}-bifenil-3-il)-acrílico;
- N²-{(1S)-1-[4-(9-antril)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-
- 30 leucinamida;
- N²-[(1S)-1-(4'-benzoil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-[(1S)-1-(3'-acetil-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 35 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[2'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-

- trifluoroetil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-
 L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-
 5 L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-(4-morfolin-4-ilfenil)etil)-L-
 leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil)-
 L-leucinamida;
 10 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil)-
 L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilotien-2-il)etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-8-ilfenil)etil)-L-
 leucinamida;
 15 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-2-ilfenil)etil)-L-
 leucinamida;
 N^2 -(1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -
 (cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -((1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -
 20 (cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-
 L-leucinamida;
 25 N^2 -((1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(morfolin-4-ilosulfonil)-1,1'-
 bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
 30 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(isopropilsulfonil)-1,1'-bifenil-
 4-il]etil)-L-leucinamida;
 N^2 -((1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -
 (cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -((1S)-1-[4'-[(acetilamino)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -
 35 (cianometil)-L-leucinamida;

230

- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N²-[1-(5-bromotien-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 5 éster *terc*-butílico del ácido 4-(4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-il)-piperazina-1-carboxílico;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(1-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(1-{4-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-L-leucinamida;
- ácido 4-{1-[1-(Cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}etil)-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N²-{1-[4-(3-*terc*-butil-1,2,4-triazin-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{2-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1,3-tiazol-4-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- 35 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-

231

- 1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
 N²-[1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-3-il]etil}-L-leucinamida;
 5 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(3-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-3-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-3-il]etil}-L-leucinamida;
 10 N-(cianometil)-1-[(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino]ciclohexanocarboxamida;
 1-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino}-N-(cianometil)ciclohexanocarboxamida;
 N-(cianometil)-1-{[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piperazin-1-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]amino}ciclohexanocarboxamida;
 15 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperidin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-3-ciclopropilalaninamida;
 20 N¹-(cianometil)-3-ciclopropil-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]alaninamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,3-tiazol-2-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metossi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metossifenil)etil]-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fenossifenil)etil]-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 35 N²-[(1S)-1-[4-(4-cloropiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-

- L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4'-(acetilamino)-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-
 (cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-
 5 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-
 il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-
 il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4''-(metilsulfonyl)-1,1':4',1''-
 terfenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-3-(1-
 metilciclopropil)-L-alaninamida;
 N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-
 15 (metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida;
 N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-
 (metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-
 leucinamida;
 20 N²-[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-
 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-4-
 il]etil}-L-leucinamida;
 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-D-leucinamida;
 25 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-
 D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(morfolin-4-ilosulfonyl)-1,1'-bifenil-
 4-il]etil}-D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(metilamino)sulfonyl]-1,1'-bifenil-
 30 4-il}etil)-D-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil}-
 L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]etil}-L-
 leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-

233

- oxidopiridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 5 N²-[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 10 N²-{1-[3'-(acetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-propilpiperazin-1-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 15 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il}carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 20 Éster metílico del ácido 4-{1-[1-(cianometil-carbamoil)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-benzoico;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(E)-2-quinolin-2-iletetil]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 25 il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-{4-[3-(5-bromopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-benzoilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(tien-2-ilocarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(Z)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;
 35 (metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;

234

- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-((E)-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etenil)fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isobutirilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 5 N²-{(1S)-1-[4-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-ciano fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-etenilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{1-[4'-(dimetilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- 20 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(4-[[[(cianometil)amino]carbonil]fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-1-(4-[[[(cianometil)amino]carbonil]fenil]-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- ácido 4'-{1-[1-(Cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoroetil}-bifenil-4-carboxílico;
- Metoxi-metil-amida del ácido 4'-{1-[1-(cianometil-carbamoyl)-3-metil-butilamino]-2,2,2-trifluoro-etil}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-([4-(metilsulfonyl)bencil]tio)metil]fenil]etil}-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 35 N²-{(1S)-1-[3'-(aminosulfonyl)-4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-

235

- N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4'-bromo-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-
 N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-metil-6-
 5 (metilsulfonyl)piridin-3-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-{5-cloro-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il}fenil)-2,2,2-
 trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(feniltio)metil]fenil}etil)-L-
 leucinamida;
 10 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[(trifluorometil)sulfonyl]-1,1'-
 bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{[(4-
 fluorobenzoi)amino]metil}fenil)etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil)-L-
 15 leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-
 bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-
 trifluoroetil)-L-leucinamida;
 20 N²-{(1S)-1-{4-[(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-
 il]carbonil)amino]metil}fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-{4-[(9-cloro-3-metil-4-oxoisoxazolo[4,3-c]quinolin-5-(4H)-
 il]metil}fenil}-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-
 25 bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[4''-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1':2',1''-terfenil-4-il]-2,2,2-
 trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metoxi-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-
 bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
 30 N²-{(1S)-1-[2'-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-
 N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi)etil]tio]-1,1'-bifenil-
 4-il}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-
 35 bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;

- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi)etil]sulfonil}-1,1'-bifenil-4-il)etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-{(2-[metossi(metil)amino]-2-oxoetil)sulfonil}-1,1'-bifenil-4-il)etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il)etil)-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil)-N¹-(1-
- 10 cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N²-[(4-bromofenil) (2,4,6-trifluorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(4-piridin-4-ilfenil) (2,4,6-trifluorofenil)metil]-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-[[4-(4-fluorobencil)fenil](fenil)metil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{fenilo[4-(piridin-3-ilmetil)fenil]metil)-L-leucinamida;
- N²-{(4-bromofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{[4-(metilsulfonil)fenil][4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-
- 20 il]metil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(metilsulfonil)fenil]metil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-tricloro-1-(4-glicoloilfenil)etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-feniletil)-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(pirrolidin-1-ilacetil)fenil]etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-
- 30 4-il]fenil}etil)-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[1-(2-idroxi)etil]proil]fenil}etil)-L-alaninamida;
- N²-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](pentafluorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 35 N-(cianometil)-1-{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etil}piperidina-2-

- carboxamida;
 N^2 -[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](piridin-2-il)etil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -{[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil][5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-
5 N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
(4*S*)-N-(cianometil)-4-metil-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
(4*S*)-N-(cianometil)-4-metil-1-[(1*R*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
10 N-(cianometil)-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
N-(cianometil)-1-[(1*R*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
N-(cianometil)-4,4-difluoro-1-[(1*S*)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)etil]-L-
15 leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
20 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-
25 leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
30 N^2 -[(1*S*)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-idroxi-1-
35 metiletil)fenil]piridin-2-il}etil]-L-leucinamida;

- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N^2 -{(1S)-1-[3'-(aminosulfonyl)-4'-metoksi-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 20 • N^1 -(cianometil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-5-ilpiridin-2-il)etil}-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5-quinolin-6-ilpiridin-2-il)etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^2 -{(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}- N^1 -(1-

239

- cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-
5 N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1-etoxivinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-acetilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]etil}-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-metilciclopropil)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
20 N^2 -{(1S)-1-[5-(4-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
25 N^2 -{(1S)-1-[5-(3-acetilfenil)piridin-2-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-hidroxi-etil)fenil]piridin-2-il}etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
30 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
35 N^2 -(1-bencil-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;

- N^2 -[(1S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4-metil-L-leucinamida;
- 5 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-metil-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil]etil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(3'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 20 N^1 -[(1S)-1-cianoetil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metiltio)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- 30 N^2 -[(1S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-

- 1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
5 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 $(4S)$ - N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
10 $(4S)$ - N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 $(4S)$ - N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 $(4S)$ - N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
15 $(4S)$ - N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida;
 $(4S)$ - N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida;
20 N^2 -{(1S)-1-[4-(6-aminopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
30 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxietyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxietyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
35

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- (4R)- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- (4R)- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- 20 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-

- trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-
5 (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-alaninamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-
 N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-{4'-[(2-hidroxi-2-
10 metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}propil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(isopropilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-ciano-1-metiletil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(etilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
25 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-2-il)metil]-L-leucinamida;
metanosulfonato de N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-(4'-piperazin-4-io-1-il-1,1'-bifenil-4-il)(tien-2-il)metil]-L-leucinamida;
30 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-(4-fluorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometil)fenil]metil}-L-leucinamida;
35 N^2 -{(S)-(4-clorofenil)[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}- N^1 -

244

- (cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (tien-2-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
5 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil](tien-2-il)metil]-L-leucinamida;
 N^2 -{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometoxi)fenil]metil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida;
10 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (2-furil)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-2-furil[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
 N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-L-norvalinamida;
15 N^2 -{(R)-(4-bromofenil)[4-(trifluorometil)fenil]metil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{1-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-norvalinamida;
 N^2 -[(R)-(4-bromofenil) (4-clorofenil)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
20 N^1 -(cianometil)- N^2 -{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-(2,4-difluorofenil)[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
30 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
 N^2 -[1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-
35 norvalinamida;

244

- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (3-metiltien-2-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-il)metil]-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-3-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 10 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
- N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (tien-3-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il] {4-[4-(metilsulfonil)fenil]tien-2-il} metil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
- 20 N^2 -{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-norvalinamida;
- N^2 -[(S)-(4-bromofenil) (4-bromotien-2-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^2 -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 25 N^2 -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- 35

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
- 5 Cianometil-amida del ácido 2-[[4-bromo-fenil]-piridin-4-il-metil]-amino}-pentanoico;
- Cianometil-amida del ácido 2-[[4-bromo-fenil]-tiazol-2-il-metil]-amino}-pentanoico;
- (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-acetilbifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- 10 (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- (1-cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- 15 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
- 20 Cianometil-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromo-fenil)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-cloro-2'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-5-il)-fenil]-etilamino]-pentanoico;
- (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-metil-1,1'-

- bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-trifluorometoxi-1,1'-
 bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-
 5 metilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-1-(4'-cianobifenil-4-il)-
 2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-
 il]etil}-L-norvalinamida;
 10 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-
 il)fenil]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metoxicarbonil)-1,1'-
 bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4-bromofenil)-tiazol-2-il-
 15 metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 Cianometil-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4'-metanosulfonil-bifenil-4-il)-
 tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metil-pentanoico;
 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-
 trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 20 (1-Ciano-ciclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-
 trifluorometil-bifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)-
 tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 (1-Cianociclopropil)-amida del ácido (2S)-2-[(S)-[(4'-metanosulfonilbifenil-4-
 25 il)-tiazol-2-il-metil]-amino]-4-metilpentanoico;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxido-2,3-
 dihidro-1-benzotien-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-
 il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-
 benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-
 1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-
 35 benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 5 N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(cianometil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 15 (2S)-N-(cianometil)-4,4-difluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-N-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-2-((1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- 20 (2S)-N-(cianometil)-4,4-difluoro-2-((1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-4,4-dicloro-N-(cianometil)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-4,4-dicloro-N-(1-cianociclopropil)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- 25 (2S)-4,4-dicloro-N-(1-cianociclopropil)-2-((1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-4,4-dicloro-N-(1-cianociclopropil)-2-((1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- (2S)-4,4-dicloro-N-(cianometil)-2-((1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)amino)butanamida;
- 30 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-

- bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-
5 cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(2'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxietil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-hidroxietil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-il}etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{6-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}etil]-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{6-[(metilsulfonyl)amino]piridin-3-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{6-[(metilsulfonyl)amino]piridin-3-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianobutil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-
25 bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-ciano-2-ciclopropiletil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-ciano-2-piridin-3-iletil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
30 N^1 -(1-ciano-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
35

- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,3-dietil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dietil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(1,1-dimetil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(1,1-dietil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(3,3-dimetil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4'-(3,3-dietil-1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 20 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(2,2-dimetil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(2,2-dietil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(5,5-dietil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-4-oxaspiro[2.4]hept-6-en-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-5-

- oxaspiro[3.4]oct-7-en-8-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-oxo-4-oxaspiro[2.4]hept-6-en-6-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-oxo-5-oxaspiro[3.4]oct-7-en-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonyl)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-metilpiridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro-L-
- 20 norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(1S)-1-hidroxietil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(1R)-1-hidroxietil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluoroacetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(2-naftil)piridin-2-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 30 N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 35 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-

- benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^2 -[(4-bromofenil) (fenil)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
5 N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(metilsulfonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
20 cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-idroxi)etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
25 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
 N^1 -[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonil)propil]- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi)etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
35 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-

254

- cianociclopropil)-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-metil-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]fenil}etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[6-(1-idroxi-1-metiletil)-5-metilpiridin-3-il]fenil}etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
25 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(1S)-1-idroxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(1R)-1-idroxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluoroacetil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(2-naftil)piridin-2-il]etil}-L-leucinamida;
35

- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 5 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^2 -[(4-bromofenil) (fenil)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 10 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
- N^2 -[(1S)-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^2 -{(1S)-1-[4-(5-cloropiridin-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- 15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(metilsulfonyl)amino]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida;
- 20 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 25 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-hidroxietil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 30 N^2 -[(1S)-1-(4'-acetil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente
- 35 aceptables de los mismos.

10. N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 11. N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 12. N^1 (cianometil)- N^2 {(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. N^2 {(1*S*)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 (cianometil)-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 15. Una composición farmacéutica preparada combinando un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 17. Un procedimiento para inhibir la actividad de catepsina en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

30 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 donde la actividad de catepsina es actividad de Catepsina K.

35 19. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre: osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal de la renovación ósea, enfermedad periodontal, pérdida de los dientes, fracturas de hueso, artritis reumatoide, artrosis, osteólisis periprotésica,

osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple en un mamífero en necesidad del mismo administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

5

20.El procedimiento de la reivindicación 19 donde la enfermedad es osteoporosis.

21.Un procedimiento para tratar afecciones dependientes de catepsina en un mamífero en necesidad del mismo administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

22.Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y otro agente seleccionado entre: un bisfosfonato orgánico, un modulator del receptor de estrógeno, un modulator beta del receptor de estrógeno, un modulator del receptor de andrógeno, un inhibidor de ATPasa de protones de los osteoclastos, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un antagonista del receptor de integrina, o un agente anabólico de osteoblasto, y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

23.Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada entre: osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal de la renovación ósea, enfermedad periodontal, pérdida de los dientes, fracturas de hueso, artritis reumatoide, artrosis, osteólisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastática, hipercalcemia por neoplasia maligna y mieloma múltiple que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y otro agente seleccionado entre un bisfosfonato orgánico, un modulator del receptor de estrógeno, un modulator del receptor de andrógeno, un inhibidor de ATPasa de protones de osteoclastos, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un antagonista del receptor de integrina, o un agente anabólico de osteoblasto, y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

24.El procedimiento de la reivindicación 23 donde la enfermedad es osteoporosis.

35

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y otro agente seleccionado entre: un bisfosfonato orgánico, un modulador del receptor de estrógeno, un modulador beta del receptor de estrógeno, un modulador del receptor de andrógeno, un inhibidor de ATPasa de protones de osteoclastos, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un antagonista del receptor de integrina, o un agente anabólico de osteoblasto, y las sales y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Un procedimiento para inhibir la resorción ósea con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

27. Un procedimiento para aumentar la densidad mineral ósea con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

28. Un procedimiento para reducir el riesgo de fracturas con un compuesto de la reivindicación 1.

20

25

30

35

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-24-413 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.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Cristy L Craig, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 16 de Agosto de 2004
7. por: John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A205860
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible

Hay un sello dorado.

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

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

260

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante el presente bajo juramento certifico que la copia adjunta de las Cesiones y Acuerdos de los Estados Unidos, Caso No. MC056Y, intitulada **"INHIBIDORES DE CISTEINA-PROTEASA DE CATEPSINA"** es una copia fiel, correcta y completa del documento original, del cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

MARGARET M. DOUGHERTY

SENIOR STAFF ASSOCIATE

Suscrito y juramentado ante mí, este día 2 de Julio del 2004.

(firma: ilegible)

Notario Público de New Jersey

Caso Extranjero No. MC056Y

Sello del Notario:

CRISTY L. CRAIG

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi Comisión vence el 4 de septiembre de 2006

Hay un sello repujado.

254

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck Frosst MC058Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros Christopher I. Bayly, Cameron Black, Serge Leger, Chun Sing Li, Dan McKay y Christphe Mellon

residentes en: 83 Farnham Drive, Beaconsfield, Quebec, Canada H9W 5H7; 110 Churchill, Baie d'Urfe, Quebec, Canada, H9X 2Y6; 38 Chemin du Viex-Moulin, Notre-Dame-de l'île-Perrot, Quebec, Canada J7V 896; 296 Rue Matisse, Dollard-Des-Ormeaux, Quebec, Canada H9A 3J6; 153 Nepean Street, Apt 102, Ottawa, Ontario, Canada K2P 0B5; 221 Barette, Ile Bizard, Montreal, Quebec, Canada H9C 2Y7,

respectivamente, por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK FROSST CANADA & CO, una corporación del Estado de la Provincia de Nova Scotia, Canada, ubicada en el 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1 y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los derechos, títulos e intereses, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con:

"INHIBIDORES DE CISTEINA-PROTEASA DE CATEPSINA"

262

descritos en una solicitud de Patentes, que tiene el Número de Expediente de Abogado MC056Y y No. Serial en la solicitud 60/361,818 registrada el 03/05/2002; No. Serial 60/408.704 registrada el 09/06/2002; No. Serial _____ registrada el _____ (si aplica).

y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención, incluyendo cualquier solicitud extranjera que se derive de la misma, equivalente de allí o prioridad que se reivindica del mismo.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin obligación alguna para dicho cesionario pero a expensas de ellas, firmaremos todos los documentos, prestaremos todos los juramentos legales, y ejecutaremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las

263

Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o fiduciarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado/agente, Nicole M. Wallinger _____, o a un apoderado con Poder en la mencionada, MERCK FROSST CANADA & CO para insertar el No. Serial y la Fecha de Registro de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Kirkland, Quebec , este día 7 de febrero de 2003.

(firma: ilegible)

Christopher I, Bayly

(firma: ilegible)

Serge Leger

Dan McKay

(firma: ilegible)

Cameron Black

(firma: ilegible)

Chun Sing LI

Christophe Mellon

264

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck MCO56Y____
No. Serial EE.UU. _____
Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en _____ este día _____

Provincia de Quebec

Condado de Kirkland

Comparecieron personalmente ante mí, Christopher I. Bayly, Serge Leger, Chun Sign Li, Cameron Black, Dan McKay y Christophe Mellon.

a quienes conozco y sé que son las personas que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento fue de su propio acto y acción, este día 7 de febrero de 2003.

(firma: ilegible)

Elizabeth Jacinto, Notario Público

Sello Notarial

269

PATENTE

CASO CONJUNTO MERCK: MC056Y

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros Jacques Yves Gauthier, Cheuk Lau, Michel
Therein y Vouy-Linh Truong.

residentes en: 413 rue Quesnel, Laval des Rapides, Laval, Quebec, Canada H7N
5C2; 476 Cr. Boyer, Ile Bizard, Quebec, Canada H9C 2S2; 944
21st Avenue, Laval Quebec, Canada H7R 4R2 y 4292 Prevost,
Pierrefonds, Quebec, Canada H9H 5C3,

respectivamente, por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK
FROSST CANADA & CO. , una corporación de la Provincia de Nova Scotia,
Canada, ubicada en el 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada
H9H 3L1 y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los
derechos, títulos e intereses, para todos los países, en y de ciertas invenciones
relacionadas con

"INHIBIDORES DE CISTEINA-PROTEASA DE CATEPSINA"

265

descritos en una solicitud de Patentes, que el tiene el Número de Expediente de Abogado MC056Y y No.Serial en la solicitud 60/361,818 registrada el 03/05/2002; No. Serial 60/408.704 registrada el 09/06/2002; No. Serial _____ registrada el _____ (si aplica).

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales, remisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención, incluyendo cualquier solicitud extranjera que se derive de la misma, equivalente de allí o prioridad que se reivindica del mismo.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos fiduciarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin obligación alguna para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de

267

dichas invenciones en cualquiera y todos los paises y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, asignados y representantes legales o fiduciarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado/agente, Nicole M. Wallinger _____, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK FROSST CANADA & CO para insertar el No. Serial y la Fecha de Registro de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Kirkland, Quebec, este día 7 de febrero de 2003.

(firma: ilegible)
Jacques Yves Gauthier
(firma: ilegible)
Cheuk Lau

(firma: ilegible)
Michel Therien
(firma: ilegible)
Vouy Linh Truong

270

268

PATENTE

Caso CONJUNTO Merck MCO58Y____
No. Serial EE.UU. _____
Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en _____ este día _____

Provincia de Quebec

Condado de Kirkland

Comparecieron personalmente ante mí, Jacques Yves Gauthier Cheuk
Lau Vouy-Linh Truong Michel Therien,

a quienes conozco y sé que son las personas que ejecutaron el documento
anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día
7 de febrero de 2003.

(firma: ilegible)

Elizabeth Jacinto, Notario Público

Sello Notarial

CESION DE SOLICITUD PATENTE

POR CUANTO, Michael J., Green de 400 Balboa Boulevard, Half Moon Bay, CA 94019; Bernard L. Hirschbein, de 1629 York Street, San Francisco, Ca 94110, James William Janc de 1317 Balboa Avenue, Burlingame., CA 94010, y James T. Palmer, de 131 Koch Road, Corte Madera, CA 94925, de aquí en adelante referidos como los "Cedentes", son los inventores de la invención descrita y establecida en la solicitud anteriormente identificada para Patente de los Estados Unidos:

**Título de la Invención: "INHIBIDORES DE CISTEINA-PROTEASA DE
CATEPSINA"**

Fecha de Ejecución Declaración: Enero 31, 2003; Febrero 3, 2003

**Febrero 6, 2003 y Febrero 5, 2003
respectivamente**

Fecha de Solicitud —/ — / —

Solicitud No.

POR CUANTO, Axys Pharmaceuticals, Inc de 180 Kimball Way So, San Francisco, CA 94080, de aquí en adelante referido como el "CESIONARIO" desea adquirir un interés en la invención y solicitud en la Patente de Invención y Registros, los cuales pueden otorgarse al mismo;

Por y en contraprestación, cuyo recibo se reconoce por el presente por los Cedentes, los Cedentes asignaron y por el presente asignan al Cesionario todo el derecho, título e interés en y para la invención, solicitud y para todos los duplicados extranjeros (incluyendo patente, modelo de utilidad y diseños industriales), y en y para la Patente de Invención y Registro, los cuales de aquí en adelante pueden otorgarse al mismo en los Estados Unidos y todos los países a lo largo del mundo, y para reclamar prioridad de la solicitud según lo provisto por la Convención de París. El derecho, título e interés a ser otorgado y disfrutado por el Cesionario y los sucesores del Cesionario total y exclusivamente tal como haya sido otorgado y disfrutado por los Cedentes, cuya Cesión no se haya otorgado, durante todo el período de la Patentes de Invención y Registros que puedan ser de allí otorgados, o cualquier división, renovación, continuación total o en parte, sustitución, conversión, reemisión, prolongación o extensión del mismo.

Los Cedentes posteriormente acuerdan que ellos, sin obligación para el Cesionario, pero a expensas del Cesionario (a) cooperarán con el Cesionario en la

en la prosecución de solicitudes de Patentes de los Estados Unidos y duplicados extranjeros en la invención y en cualquier mejora para (b) ejecutar, verificar, conocer y enviar todos los documentos, incluyendo solicitudes de patentes y documentos de transferencia, y (c) ejecutar cualquier otro acto que el Cesionario legalmente pudiera solicitar para obtener y mantener la Patente de Invención y Registros para la invención y mejoras en cualquiera y todos los países, y para conferir el título del mismo al Cesionario o a los sucesores y asignados del Cesionario.

Los Cedentes en virtud del presente autorizan y solicitan a Merck & Co. para que inserten aquí el número de solicitud y fecha de presentación de la mencionada solicitud cuando sea conocida.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cedentes firmaron con sus nombres
en las fechas indicadas.

Fecha : 3 Feb. 2003

Michael J. Green

TESTIFICADO POR

(fdo)

(1) Fecha: 2/3/03

Firma del Testigo 1

(fdo)

(2) Fecha: 2/3/03

Firma del Testigo 2

Fecha : 3 Feb. 2003

Bernard L. Hirschbein

TESTIFICADO POR

(fdo)

(1) Fecha: 2/3/03

Firma del Testigo 1

(fdo)

(2) Fecha: 2/3/03

Firma del Testigo 2

273

Fecha : 6 Feb. 2003

James William Jarc

TESTIFICADO POR

(fdo)

(1) Fecha: 2/6/03

Firma del Testigo 1

(fdo)

(2) Fecha: 2/6/03

Firma del Testigo 2

Fecha : 5 Feb. 2003

James T. Palmer

TESTIFICADO POR

(fdo)

(1) Fecha: 2/5/03

Firma del Testigo 1

(fdo)

(2) Fecha: 2/5/03

Firma del Testigo 2

CESION DE SOLICITUD PATENTE

POR CUANTO, Chitra Baskaran, de 70 Rockharbor Lane, Foster City, CA 94404, de aquí en adelante referidos como el "Cedente", es el inventores de la invención descrita y establecida en la solicitud anteriormente identificada para Patente de los Estados Unidos:

**Título de la Invención: "INHIBIDORES DE CISTEINA-PROTEASA DE
CATEPSINA"**

Fecha de Ejecución Declaración: Febrero 5, 2003

Fecha de Solicitud —/ —/ —

Solicitud No.

POR CUANTO, Axys Pharmaceuticals, Inc de 180 Kimball Way So, San Francisco, CA 94080, de aquí en adelante referido como el "CESIONARIO" desea adquirir un interés en la invención y solicitud en la Patente de Invención y Registros, los cuales pueden otorgarse al mismo;

Por y en contraprestación, cuyo recibo se reconoce por el presente por el Cedente, el Cedente asignó y por el presente asigna al Cesionario todo el

derecho, título e interés en y para la invención, solicitud y para todos los duplicados extranjeros (incluyendo patente, modelo de utilidad y diseños industriales), y en y para las Patente de Invención y Registro, el cual de aquí en adelante puede otorgarse al mismo en los Estados Unidos y todos los países a lo largo del mundo, y para reclamar prioridad de la solicitud según lo provisto por la Convención de París. El derecho, título e interés a ser otorgado y disfrutado por el Cesionario y los sucesores del Cesionario total y exclusivamente tal como haya sido otorgado y disfrutado por el Cedente, cuya Cesión no se haya otorgado, durante todo el período de la Patentes de Invención y Registros que puedan ser de allí otorgados, o cualquier división, renovación, continuación total o en parte, sustitución, conversión, remisión, prolongación o extensión del mismo.

El Cedente posteriormente acuerda que el, sin obligación para el Cesionario, pero a expensas del Cesionario (a) cooperará con el Cesionario en la en la prosecución de solicitudes de Patentes de los Estados Unidos y duplicados extranjeros en la invención y en cualquier mejora para (b) ejecutar, verificar, conocer y enviar todos los documentos, incluyendo solicitudes de patentes y documentos de transferencia, y (c) ejecutar cualquier otro acto que el Cesionario legalmente pudiera solicitar para obtener y mantener la Patente de Invención y Registros para la invención y mejoras en cualquiera y todos los países, y para

conferir el título del mismo al Cesionario o a los sucesores y asignados del Cesionario.

El Cedente en virtud del presente autorizan y solicitan a Merck & Co. para que inserten aquí el número de solicitud y fecha de presentación de la mencionada solicitud cuando sea conocida.

200

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente firmó con su nombre en la fecha indicada.

Fecha : 02/05/03

Chitra Baskaran

TESTIFICADO POR

(fdo)

(1) Fecha: 2/5/03

Firma del Testigo 1

(fdo)

(2) Fecha: 2/5/03

Firma del Testigo 2

—

fin traducción

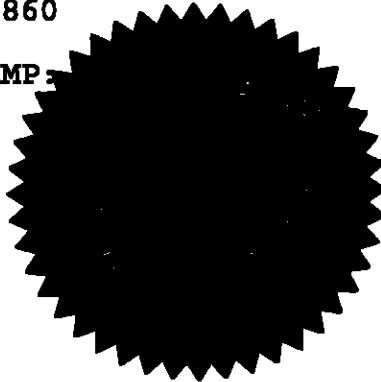
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 16TH DAY OF AUGUST 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A205860
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Colombia

7:19

I, MARGARET M. DOUGHERTY, hereby swear that the attached photocopy of:

U.S. Assignments and Agreements, Case No. MC056Y, entitled "CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS", are a true, correct, and complete copies of the original documents for which I have custodial responsibility.

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 2nd day of July, 2004.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

Foreign Case No.: MC056Y

282

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

For value received, we, Christopher I. Bayly, Cameron Black, Serge Leger, Chun Sing Li, Dan McKay and Christophe Mellon,

residing at: 83 Farnham Drive, Beaconsfield, Quebec, Canada H9W 5H7; 110 Churchill, Baie d'Urfe, Quebec, Canada H9X 2Y6; 38 Chemin du Vieux-Moulin, Notre-Dame-de l'Île-Perrot, Quebec, Canada J7V 896; 296 Rue Matisse, Dollard-Des-Ormeaux, Quebec, Canada H9A 3J6; 153 Nepean Street, Apt. 102, Ottawa, Ontario, Canada K2P 0B5; 221 Barette, Ile Bizard, Montreal, Quebec, Canada H9C 2Y7,

respectively, hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO., a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to
CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number MC056Y and in application(s) Serial No. 60/361,818
 filed on 03/05/2002 ; Serial No. 60/408,704 filed on 09/06/2002 ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, or to its successors, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

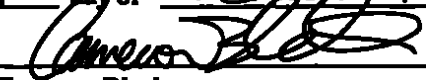
We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

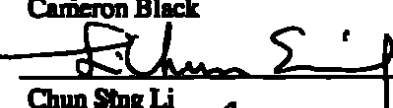
We hereby authorize our attorney/agent, Nicole M. Wallinger
 or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK FROSST CANADA & CO., to insert the Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at KIRKLAND, QUEBEC thisthis 7th day of FEBRUARY, 2003.

 Christopher I. Bayly


 Cameron Black


 Serge Leger


 Chun Sing Li


 Dan McKay


 Christophe Mellon

281

PATENT

JOINT Merck Frost Case MC056Y

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

Province of QUEBEC
Ville of KIRKLAND

Personally appeared before me the above-named Christopher I. Bayly, Serge Leger, Chun Sing Li, Cameron Black, Dan McKay and Christophe Mellon

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 7th day of FEBRUARY, 2003.

Province of _____
Ville of _____



Elizabeth Jacinto
Notary Public

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

284

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____
Filing Date _____

For value received, we, Jacques Yves Gauthier, Cheuk Lau, Michel Therien and Vouy-Linh Truong,

residing at: 413 rue Quesnel, Laval des Rapides, Laval, Quebec, Canada H7N 5C2; 476 Cr. Boyer, Ile Bizard, Quebec, Canada H9C 2S2; 944 21st Avenue, Laval, Quebec, Canada H7R 4R2 and 4292 Prevost, Pierrefonds, Quebec, Canada, H9H 5C3,

respectively, hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO., a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to
CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number MC056Y and in application(s) Serial No. 60/361,818
filed on 03/05/2002 ; Serial No. 60/408,704 filed on 09/06/2002 ; Serial No _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, or to its successors, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney/agent, Nicole M. Wallinger
or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK FROSST CANADA & CO., to insert the Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at KIRKLAND
[Signature]
Jacques Yves Gauthier
C. K. Lau
Cheuk Lau

this 7TH day of FEBRUARY, 2003.
[Signature]
Michel Therien
[Signature]
Vouy-Linh Truong

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

Province of **QUEBEC**
Ville of **KIRKLAND**

Personally appeared before me the above-named Jacques Yves Gauthier Cheuk Lau Vouy-Linh Truong Michel Therien

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 7th day of FEBRUARY, 2003.



Elizabeth Jacinto
Notary Public

Province of
Ville of

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

JOINT

WHEREAS, Michael J. Green, of 400 Balboa Boulevard, Half Moon Bay, CA 94019; Bernard L. Hirschbein, of 1629 York Street, San Francisco, CA 94110; James William Janc of 1317 Balboa Avenue, Burlingame, CA 94010, and James T. Palmer, of 131 Koch Road, Corte Madera, CA 94925, hereinafter referred to as "Assignors," are the inventors of the invention described and set forth in the below-identified application for United States Letters Patent:

Title of Invention: CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS

**Date(s) of execution of Declaration: January 31, 2003; February 3, 2003;
February 6, 2003 and February 5, 2003, respectively**

Filing Date: _/_/_

Application No.: ; and

WHEREAS, Axys Pharmaceuticals, Inc. of 180 Kimball Way, So. San Francisco, CA 94080, hereinafter referred to as "ASSIGNEE," is desirous of acquiring an interest in the invention and application and in any U.S. Letters Patent and Registrations which may be granted on the same;

For good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged by Assignors, Assignors have assigned, and by these presents do assign to Assignee all right, title and interest in and to the invention and application and to all foreign counterparts (including patent, utility model and industrial designs), and in and to any Letters Patent and Registrations which may hereafter be granted on the same in the United States and all countries throughout the world, and to claim the priority from the application as provided by the Paris Convention. The right, title and interest is to be held and enjoyed by Assignee and Assignee's successors and assigns as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by Assignors had this Assignment not been made, for the full term of any Letters Patent and Registrations which may be granted thereon, or of any division, renewal, continuation in whole or in part, substitution, conversion, reissue, prolongation or extension thereof.

Assignors further agree that they will, without charge to Assignee, but at Assignee's expense, (a) cooperate with Assignee in the prosecution of U.S. Patent applications and foreign counterparts on the invention and any improvements, (b) execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including patent applications and instruments of transfer, and (c) perform such other acts as Assignee lawfully may request to obtain or maintain Letters Patent and Registrations for the invention and improvements in any and all countries, and to vest title thereto in Assignee, or Assignee's successors and assigns.

Assignors hereby authorize and request Merck & Co., to insert herein above the application number and filing date of said application when known.

285

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignors have signed their names on the dates indicated.

Dated: 3rd Feb 2003

Michael J. Green
Michael J. Green

SIGNATURE WITNESSED BY:

(1) Date: 2/3/03

Bae Dahn
Signature of Witness 1

(2) Date: 2/3/03

Rich Mansole
Signature of Witness 2

Dated: February 3, 2003

Bernard L. Hirschbein
Bernard L. Hirschbein

SIGNATURE WITNESSED BY:

(1) Date: Feb 3, 2003

W. M. J.
Signature of Witness 1

(2) Date: February 3, 2003

Ed. J.
Signature of Witness 2

Dated: February 6, 2003

James William Janc
James William Janc

SIGNATURE WITNESSED BY:

(1) Date: 06 Feb 2003

Ra. C. W.
Signature of Witness 1

(2) Date: FEB 6, 2003

B. J. S.
Signature of Witness 2

288

286

Assignment
Attorney Docket No.: MC056Y
Page 3

Dated: FEBRUARY 5, 2003


James T. Palmer

SIGNATURE WITNESSED BY:

(1) Date: February 5, 2003 
Signature of Witness 1

(2) Date: February 5, 2003 
Signature of Witness 2

287

ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

WHEREAS, Chitra Baskaran of 70 Rockharbor Lane, Foster City, CA 94404, hereinafter referred to as "Assignor," are the inventors of the invention described and set forth in the below-identified application for United States Letters Patent:

Title of Invention: CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS

Date(s) of execution of Declaration: February 5, 2003

Filing Date: __/__/__

Application No.: ; and

WHEREAS, Axys Pharmaceuticals, Inc. of 180 Kimball Way, So. San Francisco, CA 94080, hereinafter referred to as "ASSIGNEE," is desirous of acquiring an interest in the invention and application and in any U.S. Letters Patent and Registrations which may be granted on the same;

For good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged by Assignor, Assignor has assigned, and by these presents do assign to Assignee all right, title and interest in and to the invention and application and to all foreign counterparts (including patent, utility model and industrial designs), and in and to any Letters Patent and Registrations which may hereafter be granted on the same in the United States and all countries throughout the world, and to claim the priority from the application as provided by the Paris Convention. The right, title and interest is to be held and enjoyed by Assignee and Assignee's successors and assigns as fully and exclusively as it would have been held and enjoyed by Assignor had this Assignment not been made, for the full term of any Letters Patent and Registrations which may be granted thereon, or of any division, renewal, continuation in whole or in part, substitution, conversion, reissue, prolongation or extension thereof.

Assignor further agree that they will, without charge to Assignee, but at Assignee's expense, (a) cooperate with Assignee in the prosecution of U.S. Patent applications and foreign counterparts on the invention and any improvements, (b) execute, verify, acknowledge and deliver all such further papers, including patent applications and instruments of transfer, and (c) perform such other acts as Assignee lawfully may request to obtain or maintain Letters Patent and Registrations for the invention and improvements in any and all countries, and to vest title thereto in Assignee, or Assignee's successors and assigns.

Assignor hereby authorizes and requests Merck & Co., to insert herein above the application number and filing date of said application when known.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed their name on the date indicated.

Dated: 02/05/03


Chitra Baskaran

SIGNATURE WITNESSED BY:

(1) Date: 2/5/03


Signature of Witness 1

(2) Date: 2/5/03


Signature of Witness 2

**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]4
- ◆ Descripción de la invención [x]24
- ◆ 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 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

FOLIO 293

Doctor(a):
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada
MERCK FROSST CANADA & CO. Y AXYS PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA:	Radicación N°	04- 85271
	Solicitud internacional	PCT/US03/06147
	Fecha inicio fase nacional	05/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1470
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

9 7 SET. 2004

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

202059