



No. 04-085271- -00009-0000

Fecha: 2009-11-17 16:41:48 Dep. 2020 NUECREACIONE 701

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII 1A

Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33 30

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: **P1.-MERCK FROSST CANADA LTD. y AXYS PHARMACEUTICALS, INC.-**
Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"INHIBIDORES DE LA CISTEÍN-PROTEASA CATEPSINA".-Clase A61K.
-Expediente número 04-085.271.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Agosto de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2588** en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En el referenciado Concepto Técnico el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado señalando que en dicho capítulo:

- (i) No se especifica el número de miembros ni heteroátomos del grupo "heterociclilo";
- (ii) No se define la longitud de la cadena alquílica de sustituyentes como "hidroxialquilo", "alcoxi" y "haloalquilo";
- (iii) Las definiciones de "arilo" y "heteroarilo" no delimitan adecuadamente en qué rango se encuentran el número de átomos de carbono o miembros que conforman los anillos;

- (iv) Se encuentran errores de traducción como "*C₅₋₈ Cicloalquenilo*" y "*C₃₋₈ heterociclilo*";
- (v) No se indica cómo pueden los heteroátomos del anillo heterociclilo estar sustituidos;
- (vi) Se brindan definiciones para R^a y R^b en la reivindicación 1, pero no existen sustituyentes que contengan estos grupos; y
- (vii) La reivindicación 15 se refiere a un amplio número de posibles composiciones que no estarían sustentadas dentro de la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio de manera que este defina más claramente el objeto de la presente solicitud.

En relación con estas modificaciones me permito señalar que no constituyen de forma alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como ha sido originalmente presentada, toda vez que se están especificando los posibles sustituyentes sobre la fórmula general de la reivindicación 1 de acuerdo con lo expresamente revelado en la descripción de la solicitud en estudio, tal como se muestra a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de definir más claramente los compuestos de la invención, se ha introducido la aclaración que las cadenas alquílicas de los grupos, *alcoxi*, *hidroxialquilo*, *haloalquilo*, *arilalquilo* y *heteroarilalquilo*, poseen de uno a 6 átomos de carbono (**C₁₋₆**), de acuerdo con las realizaciones preferidas y lo definido dentro de la página 81 de la descripción de la presente solicitud.

Adicionalmente, se ha introducido al final de esta reivindicación la definición de "*heterociclilo*" mencionando los anillos específicos que hacen parte de las realizaciones preferidas de la invención, en concordancia con lo revelado en la página 84 de la descripción de la solicitud.

Así mismo, se ha complementado la definición incluida para los grupos "*arilo*" y "*heteroarilo*" definiendo el número inferior de átomos de carbono que estos anillos pueden contener, y listando los posibles anillos incluidos en las realizaciones preferidas de la invención, de acuerdo con lo enseñado en la página 82 de la descripción de la solicitud en estudio.

De otra parte, se ha corregido el error resaltado por el Señor Examinador en cuanto a los grupos " C_{5-8} Cicloalquenilo" y " C_{3-8} heterociclilo"; reemplazándolos por su adecuada expresión en el idioma Español "Cicloalquenilo C_{5-8} " y "heterociclilo C_{3-8} ".

De igual forma, para mejorar la claridad de esta reivindicación, dentro de la definición del grupo **D** se ha incluido la aclaración que el heteroátomo que hace parte del anillo heterocíclico se encontrará sustituido únicamente de ser posible.

Sumado a lo anterior, la referencia a los grupos R^a y R^b ha sido eliminada, toda vez que estos grupos ya no hacen parte de las definiciones dadas para los sustituyentes sobre la fórmula general de esta reivindicación.

- **Reivindicaciones 2 a 4.** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- **Reivindicación 5.** Se han introducido los anillos específicos arílicos y heteroarílicos de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención, en concordancia con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1.
- **Reivindicaciones 6 y 7.** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas.
- **Reivindicación 8.** Se han definido los términos arilo y heteroarilo de acuerdo a las modificaciones realizadas dentro de las reivindicaciones 1 y 5.
- **Reivindicación 9.** Se han eliminado de esta reivindicación los nombres de los compuestos que estarían por fuera del alcance de las definiciones dadas dentro de la reivindicación 1 (51 compuestos dentro de los que se incluyen los ejemplos 3, 7, 14, 26, 28 y 33 de la descripción de la solicitud).

De otra parte, se ha modificado el preámbulo de esta reivindicación para hacerla dependiente de la reivindicación 1.

- **Reivindicaciones 10 a 13.** Se han modificado estas reivindicaciones de manera que sean dependientes de la reivindicación 1.
- **Reivindicación 14.** Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.

- **Reivindicación 15.** Acatando las objeciones presentadas por el Señor Examinador en relación con esta reivindicación, el solicitante ha **eliminado** dicha reivindicación del capítulo reivindicatorio.

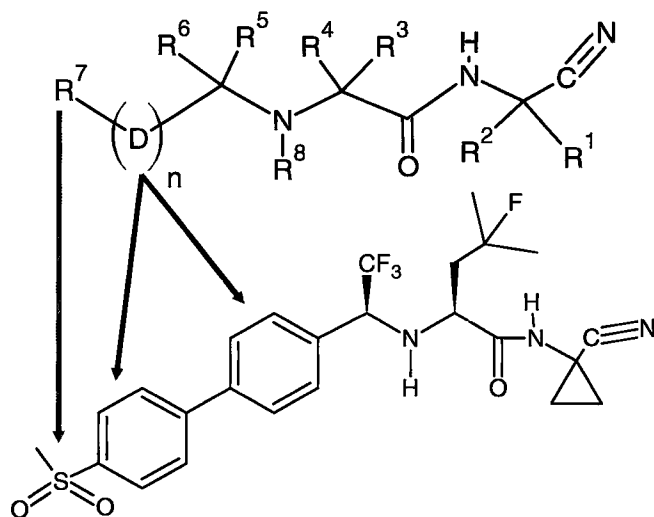
Como consecuencia de estas modificaciones, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **14** reivindicaciones que definen de manera clara y concisa los compuestos objeto de la presente solicitud.

Así mismo, el Señor Examinador indica que los compuestos reclamados en las reivindicaciones 9 a 13 no serían congruentes con la reivindicación 1, poniendo como ejemplo el compuesto N2-[1-(1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N1-(cianometil)-L-leucinamida, indicando que el segundo anillo fenílico no correspondería con los significados consignados para el sustituyente **R⁷**.

A este respecto me permito señalar que el mencionado compuesto se encuentra totalmente cobijado bajo el alcance de la reivindicación 1, tal como ha sido modificada, toda vez que el señalado anillo fenílico no corresponde al mencionado sustituyente **R⁷** sino al grupo **D**, toda vez que **n** puede tomar como valores **1 y 2**.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a un compuesto estructuralmente similar al mencionado por el Señor Examinador, el ejemplo 15 de la página 120 de la descripción de la solicitud en estudio.

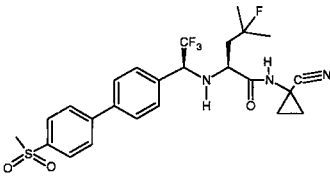
Como se muestra en la siguiente figura, la fórmula general de la reivindicación 1 de la presente solicitud señala claramente que el grupo **D** puede estar presente **n** veces, siendo **n** definido dentro de la reivindicación 1 como un entero entre **1 y 2**. Consecuentemente, cuando **n** toma el valor de **2**, existen dos grupos **D** dentro de la molécula, iguales o diferentes, los cuales pueden corresponder a un grupo arilo o heteroarilo.



Fórmula general

Ejemplo 15

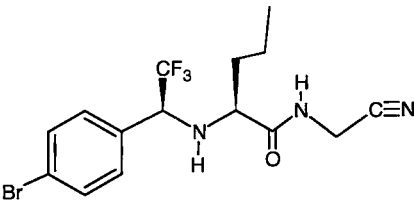
Así, el mencionado ejemplo 15 estaría totalmente incluido dentro de las definiciones dadas en la reivindicación 1 para los sustituyentes de la fórmula general allí incluida, así:

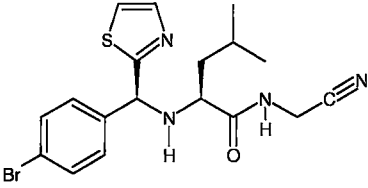
Ejemplo 15 (odanacatib) 	R^1 y R^2 = anillo cicloalquilo C_3 R^3 = H R^4 = alquilo C_4 sustituido halo 1 R^5 = H R^6 = halo alquilo C_1 R^8 = H n = 2 D = fenilo R^7 = $-SO_2R^{12}$ R^{12} = alquilo C_1 .
--	---

De igual forma, el ejemplo citado por el Señor Examinador corresponde a un compuesto en el cual **n** es igual a **2**, ambos grupos **D** son iguales entre sí y corresponden a un anillo fenílico, y **R⁷** es **hidrógeno**.

Consecuentemente, todos los compuestos que son específicamente reclamados por las reivindicaciones 9 a 13 de la presente solicitud, están completamente incluidos dentro de las definiciones proporcionadas dentro de la reivindicación 1 modificada.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el caso particular cuando **n** es igual a **1** corresponde a aquellos compuestos en los cuales solo hay un anillo aromático (o heteroaromático) en esta sección de la molécula como se ilustra a continuación:

Ejemplo 23 	R^1 y R^2 = H R^3 = H R^4 = alquilo C_3 R^5 = H R^6 = halo alquilo C_1 R^8 = H n = 1 D = fenilo sustituido halo R^7 = H
--	---

Ejemplo 34 	R^1 y $R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 =$ alquilo C_4 $R^5 = H$ $R^6 =$ heteroarilo de cinco miembros, tiazolilo. $R^8 = H$ $n = 1$ $D =$ fenilo sustituido halo $R^7 = H$
--	--

Adicionalmente, me permito señalar que los ejemplos específicos que no están cobijados por el alcance de las definiciones incluidas en la reivindicación 1 han sido eliminados de la reivindicación 9, tal como se mencionó anteriormente en este mismo memorial.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro al reclamar los compuestos de la invención, y todos los compuestos específicamente considerados se encuentran cobijados por el alcance de la reivindicación 1.

4. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio hacen que este defina de manera más clara los compuestos de la invención, toda vez que se están limitando los significados de los sustituyentes sobre la fórmula general a aquellos que son revelados como realizaciones preferidas dentro de la descripción de la solicitud en estudio.

De otra parte, el análisis realizado con respecto a la estructura de los compuestos específicos reclamados dentro del capítulo reivindicatorio, demostró de manera incontrovertible que todos estos compuestos se encuentran incluidos dentro de las definiciones de la reivindicación 1.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos objeto de la solicitud en estudio, y cumple así a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486.

5. Anexo me permito presentar Copia de las páginas **200 a 228** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **14** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

3

A68
468

LLOREDA & CIA. S. A.

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones y las modificaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
Identificada (o) con: 39690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53715 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

5 NOV 2009


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



470
470

opcionalmente 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;

5 cada D es independientemente alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo 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 átomo de carbono o, cuando sea posible, el heteroátomo con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre

10 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, ceto, alcoxi C₁₋₆, -SR⁹, -SR¹², -OR⁹, -OR¹², -N(R¹²)₂, -SO₂R⁹, o -SO₂R¹⁰;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -SO₂R¹², -SO(R¹²), -OSO₂R¹⁰, -SOMN(R^c)(R^d), -SOMCH(R¹⁰)(R¹¹), o -SOM(R^c)(R^d);

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 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 5-10 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 C₁₋₆, hidroxilo, ceto, -OR¹⁰,

20 -SR¹⁰ o -N(R¹⁰)₂;

R⁹ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, arilo, aril-alquilo (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

25 halo, alcoxi o -SO₂R¹²;

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 C₁₋₆, ciano,

30 -NR¹⁰ o -SR¹⁰;

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

35 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 heterociclilo C₅₋₈ que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados

471
471

independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o ceto;

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

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

5 dos;

donde "arilo" es cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de 6 hasta 12 átomos en cada anillo, seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo; "heteroarilo" representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 hasta 10 átomos en cada

10 anillo, seleccionado del grupo que consiste de benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftipiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, piranilo, pirazinilo, 15 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 tetra- 20 hidroquinolina; y "heterociclilo" es un anillo no aromático de 5 a 10 miembros seleccionado del grupo que consiste de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiperidinilo, y tetrahidrotiofenilo,

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

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, o R¹ y R² pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃₋₈ estando dicho sistema de anillo 30 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o halo, y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R³ es alquilo C₁₋₆ que está 35 opcionalmente sustituido con de uno a seis halo y R⁴ es hidrógeno, y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R³ es n-propil, isobutilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-trifluorometilpropilo, 3-fluoro-2-(2-fluorometil)propilo, 2,2-

472
472

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.

5 5. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es hidrógeno y R^6 es arilo o heteroarilo, donde "arilo" es cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de 6 hasta 12 átomos en cada anillo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo; y "heteroarilo" representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 hasta 10
10 átomos en cada anillo, seleccionado del grupo que consiste de benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, piranilo,
15 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,
20 oxazolilo y tetra-hidroquinolina; y "heterociclilo" es un anillo no aromático de 5 a 10 miembros seleccionado del grupo que consiste de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiperidinilo, y tetrahidrotiofenilo,, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo o $-SO_2R^{12}$; las sales,
25 estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 6. El compuesto de la reivindicación 3 donde R^5 es hidrógeno y R^6 es alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 halo; las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

 7. El compuesto de la reivindicación 6 donde R^5 es hidrógeno y R^6 es trifluorometilo o 3,3,3,2,2-pentafluoroetilo; las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 8. El compuesto de la reivindicación 6 donde n es dos, cada D es independientemente arilo o heteroarilo y R^7 es $-SO_mCH(R^{10})(R^{11})$ o $-SO_m(R^c)(R^d)$, cada R^c y R^d es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; donde "arilo" es cualquier anillo de carbonos monocíclico o bicíclico estable de 6 hasta 12 átomos en cada anillo seleccionado del grupo que consiste de fenilo, naftilo,

473
473

tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo; y "heteroarilo" representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 hasta 10 átomos en cada anillo, seleccionado del grupo que consiste de benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 5 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, 10 triazolilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinolinilo, metilenodioxibenceno, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo y tetra- hidroquinolina; y "heterociclilo" es un anillo no aromático de 5 a 10 miembros seleccionado del grupo que consiste de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 15 morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiperidinilo, y tetrahidrotiofenilo; y las sales, estereoisómeros y derivados de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 20 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)- 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;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L- 25 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;
- 30 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;

474
474

- 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;
N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-idroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]etil}-
5 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;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[(1E)-3-idroxi-3-metilbut-1-
15 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;
N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-tien-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
25 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;
N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-
30 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'-(idroximetil)-1,1'-bifenil-4-
il]etil}-L-leucinamida;
35 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;
N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-1-(3',4'-dimetoksi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-
40 L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-

475
475

- il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-1-(3',4'-dicloro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-formil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
5 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^2 -{(1S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}- N^1 -(cianometil)-L-leucinamida;
10 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-indol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
15 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
20 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-2-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-furil)fenil]etil}-L-leucinamida;
25 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]etil)-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]etil)-L-leucinamida;
30 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
35 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(3-metiltien-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
40 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenil-4-

476
476

- il)etil]-L-leucinamida;
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;
5 L-leucinamida;
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;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[2'-(cianometil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
10 L-leucinamida;
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;
15 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-morfolin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
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;
N²-{1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
25 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-ilosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(isopropilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
40 L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-

477
477

- 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;
N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4'-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-1,1'-
5 bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
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-idroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)etil]-L-leucinamida;
10 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-4-il}fenil)etil]-L-leucinamida;
15 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;
20 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]-L-leucinamida;
25 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-(cianometil)ciclohexanocarboxamida;
30 (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;
N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
35 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-ilfenil)etil]alaninamida;
40 N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4'-piridin-4-il-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;

478
478

- 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'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etil]-L-leucinamida;
5 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-fenoxifenil)etil]-L-leucinamida;
N²-[(1S)-1-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
10 N²-{(1S)-1-[4-(4-cloropiridin-3-il)fenil]-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;
N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-3-(1-metilciclopropil)-L-alaninamida;
20 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;
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;
30 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-D-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{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)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il]etil)-D-leucinamida;
35 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;
40 N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-[4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-oxidopiridin-3-il]fenil]etil)-L-leucinamida;

479
479

- 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;
- 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;
- 10 leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2,2,2-trifluoro-1-(4-{[4-(2-idroxietyl)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;
- 15 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-trifluoroetil)-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- 20 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;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 25 L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(Z)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{(E)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]etenil}fenil)etil]-L-leucinamida;
- 30 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;
- 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;
- 35 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;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 40 leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-

480
480

- 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;
5 leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-({4-(metilsulfonyl)bencil]tio}metil)fenil]etil}-L-leucinamida;
10 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;
N²-{(1S)-1-[4'-bromo-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
15 (cianometil)-L-leucinamida;
N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-metil-6-(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;
20 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;
N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-{4-fluorobenzoil}amino]metil}fenil]etil}-L-leucinamida;
25 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-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'-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'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
40 N²-{(1S)-1-[2'-cloro-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;

481
471

- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxietyl)tio]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etyl)-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxietyl)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etyl)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-
- 10 metilpropil)sulfonil]-1,1'-bifenil-4-il}etyl)-L-leucinamida;
- N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetyl)-N¹-(1-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-
- 15 leucinamida;
- 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-il]metil}-
- 20 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)etyl]-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-feniletil]-L-leucinamida;
- 25 N¹-(cianometil)-N²-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]etyl)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}etyl)-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-3-(1-metilciclopropil)-N²-(2,2,2-trifluoro-1-{4-[1-(2-
- 30 idroxietyl)proil]fenil}etyl)-L-alaninamida;
- N²-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](pentafluorofenil)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N-(cianometil)-1-{1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]etyl}piperidina-2-carboxamida;
- 35 N²-[[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil](piridin-2-il)metil]-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N²-{[4-(4-*terc*-butilpiperazin-1-il)fenil][5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- (4S)-N-(cianometil)-4-metil-1-[(1S)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etyl]-L-prolinamida;
- 40 (4S)-N-(cianometil)-4-metil-1-[(1R)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etyl]-L-prolinamida;
- N-(cianometil)-1-[(1S)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etyl]-L-prolinamida;

482
482

- N-(cianometil)-1-[(1R)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
 N-(cianometil)-4,4-difluoro-1-[(1S)-1-(4-piperazin-1-ilfenil)etil]-L-prolinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 5 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirazin-2-ilfenil)etil]-L-
- 10 leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 15 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-
- 20 4-il)etil]-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{5-[4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil]piridin-2-il}etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- 25 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-
- 30 il)propil]-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N²-{(1S)-1-[3'-(aminosulfonil)-4'-metoksi-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 35 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[5-(metilsulfonil)piridin-2-
- 40 il]fenil}etil)-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(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;
 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
5 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;
10 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;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
15 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;
20 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-1-[4-(1-etoxivinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
 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;
25 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;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
30 N^2 -[(1S)-1-(6-cloropiridin-3-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-idroxi-1-metiletil)fenil]piridin-2-il]etil}-L-leucinamida;
35 N^2 -[(1S)-1-(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;
 N^2 -(1-bencil-2,2,2-trifluoroetil)- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
40 N^2 -[(1S)-1-(4-terc-butilfenil)-2,2,2-trifluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;

484
484

- 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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'-(metilsulfonil)-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'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 20 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^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
- 25 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-leucinamida;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]etil)-L-leucinamida;
- 30 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;
- N^1 -(cianometil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(6'-metil-3,3'-bipiridin-6-il)etil]-L-leucinamida;
- 35 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;
- (4S)- N^1 -(cianometil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 40 (4S)- N^1 -(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'

485
485

- (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 (4S)-N¹-(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 (4S)-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 5 (4S)-N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida;
 (4S)-N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-L-leucinamida;
 10 N²-{(1S)-1-[4-(6-aminopiridin-3-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 15 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
 20 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
 25 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(1-idroxi-1-metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
 30 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 (4R)-N¹-(cianometil)-5,5,5-trifluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 (4R)-N¹-(1-cianociclopropil)-5,5,5-trifluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 35 N¹-(cianometil)-N²-[(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)propil]-L-leucinamida;
 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]propil}-L-leucinamida;
 40 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-1-(4-etinilfenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropil]-L-leucinamida;

486
486

- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 10 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(ciclopropiletinil)fenil]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- 15 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-1-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
- 20 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-3-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoksi-3'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 25 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-L-alaninamida;
- N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropil}-N¹-(cianometil)-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}propil}-L-leucinamida;
- 30 N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-alaninamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(1S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-1-[4'-(isopropilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]propil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-ciano-1-metiletil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 35 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(2-idroxi-2-metilpropil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-4-il}etil}-L-leucinamida;
- N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-metil-4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
- 40 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4'-(etilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-L-leucinamida;

487
487

- N²-{(1S)-1-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-L-leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-{(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il][4-(trifluorometoxi)fenil]metil}-L-leucinamida;
- 5 N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-2-il)metil]-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}-
- 10 L-leucinamida;
- 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;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 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-
- 40 leucinamida;
- N¹-(cianometil)-N²-[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](3-metiltien-2-

488
488

- 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;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -[(S)-[4'-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
5 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;
 N^1 -(cianometil)- N^2 -{(S)-3-furil[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]metil}-L-leucinamida;
15 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;
 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(S)-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]-L-leucinamida;
25 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;
30 N^2 -[(S)-[4'-(aminosulfonil)-1,1'-bifenil-4-il](tien-3-il)metil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
 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;
35 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;
40 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;
- 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-(2',4'-difluorobifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetilamino]-pentanoico;
- 10 (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;
- 15 (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;
- 20 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;
- 25 (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;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-fluoro-4'-metil-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 35 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'-metilbifenil-4-il)-etilamino]-pentanoico;
- N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
- 40 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-

490
490

- 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-
5 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;
10 (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)-
15 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;
N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-
il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
20 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-
5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-
1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidro-1,2-
25 benzisotiazol-5-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[2'-(1-hidroxi-1-
metiletil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(
(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
30 N¹-(cianometil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-
bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
N¹-(cianometil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-
4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-
35 bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-
1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
N¹-(cianometil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-tricloro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-
bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
40 (2S)-N-(cianometil)-4,4-difluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-
1,1'-bifenil-4-il]etil]amino)butanamida;

491
491

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

- (metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
 N^1 -(1-ciano-2-piridin-3-ilet)-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-idroxi-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;
10 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;
 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;
20 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;
 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;
30 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;
 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;
40 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;

493
493

- 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;
- 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-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;
- 10 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-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 15 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;
- 20 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;
- 25 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^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- 30 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;
- 35 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 -(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;
- 40 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-

494
494

- 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-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
5 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;
10 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-idroxi-etil]-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
15 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-[(1R)-1-idroxi-etil]-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;
20 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;
 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;
25 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;
30 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;
35 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il)fenil]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;
 N^2 -[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2-difluoroetil]- N^1 -(1-cianociclopropil)-L-leucinamida;
40 N^1 -(1-cianociclopropil)- N^2 -{(1S)-2,2-difluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-

495
495

- il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-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;
5 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetil}-4-fluoro-L-leucinamida;
N¹-[(1S)-1-ciano-3-(metilsulfonil)propil]-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
10 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(1-idroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
15 N¹-(1-cianociclopropil)-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-quinolin-6-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;
20 N¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4,4-difluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-norvalinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[5-metil-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
25 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[6-(1-idroxi-1-metiletil)-5-metilpiridin-3-il]fenil]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-L-leucinamida;
30 N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-metil-4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida;
35 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-[4-(2-metilquinolin-7-il)fenil]etil}-L-leucinamida;
40 N²-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-N¹-(cianometil)-4,4-difluoro-L-norvalinamida;

- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -((1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4'-[(1S)-1-hidroxi-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;
- 5 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;
- N^1 -(cianometil)-4,4-difluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-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-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;
- 15 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;
- 20 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'-[(metilsulfonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}etil)-L-leucinamida;
- 25 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;
- 30 N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-5-ilfenil)etil]-L-leucinamida;
- N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[3'-(1-hidroxi-etil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-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

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

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es N^1 -(1-cianociclopropil)-4-fluoro- N^2 -{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40

497

447

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfinil)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5
12. El compuesto de la reivindicación 1 que es N¹(cianometil)-N²{(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10
13. El compuesto de la reivindicación 1 que es N²{(1*S*)-1-[4'-(aminosulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2,2-trifluoroetil}-N¹(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, en una cantidad terapéutica eficaz, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04085271
Clasificación Internacional (IPC): C07D295/12; A61K31/275; A61K31/381, A61P19/10, C07C255/25.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 22 a 220 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 221 a 258 como se radicó inicialmente.
Folios: 392 a 427 Primera Modificación .
Folios: 469 a 497 Segunda Modificación.

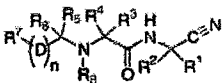
Prioridad: Folios 1 a (5 de Marzo de 2002,US60/361,818).
(9 de Septiembre de 2002,US60/408,704).

Respuesta del solicitante: Folios 370 a 390 y 428 a 460. Primera respuesta.
Folios: 465 a 468 Segunda respuesta.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Inhibidores de la cistein-proteasa catepsina.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos de N-cianometilamida derivados .



Reivindicaciones 1-13 : Compuesto de la fórmula (I) :

Reivindicación 14 : Composición farmacéutica del compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos de N-cianometilamida derivados como inhibidores de la cistein proteasa, incluyendo , inhibidores de captasinas K ,L, S y B y que son útiles en el tratamiento de osteoporosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen.

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción de los folios 22 a 220 cumple con el requisito de claridad o comprensión .

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción .

Unidad de invención (artículo 25 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497 cumple con el requisito de unidad de invención.

No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497 sí es una invención.

Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497 sí es patentable.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497 sí es una invención.

Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 05-03-2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior: No se encontró documento alguno que afecte la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1 a 14 se refieren a compuestos derivados de N-cianometilamida y composiciones farmacéuticas que los contienen, caracterizados por ser inhibidores de la cistein-proteasa catepsina.

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos, composiciones farmacéuticas y procesos reivindicados en la presente solicitud con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio se encontró que los compuestos actualmente reclamados se diferencian con respecto al estado de la técnica, en que se tratan de compuestos derivados de N-cianometilamida donde el grupo carbonilo se encuentra unido a un radical $R^7-(D)_{1-3}-C(R^5)(R^6)-N(R^8)-C(R^4)(R^3)-$; por lo tanto las reivindicaciones 1 a 14 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

500

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	04085271	Fecha de presentación	31-08-2004
Nº Prioridad	US60/361,818	Fecha de Prioridad	5 de Marzo de 2002

Palabras clave	INHIBITORS	Osteoporosis	CIANO
	Cathepsin S,	Derivates	

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
C07D295/12;	A61K31/275;	A61K31/381,	A61P19/10,

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
VER HOJA ANEXA	
Patente Original	

BASES DE DATOS CONSULTADAS		
EPOLINE	JAPONESA	SURGIP
ESPACENET	GOOGLE PATENTS	
USPTO	COLOMBIANA	

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA	24-05-2006	1-28
USPTO	02-07-2003	1-28

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
CO-03104808	Novedad	1-16,22,25

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. afectadas

Observaciones	
Fecha del examen	Art. 45: 19-10-2007

501

- 1 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS Publication info: AU2003219953 A1 - 2003-09-22
- 2 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: BR0308208 A - 2005-01-11
- 3 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: CA2477657 A1 - 2003-09-18
- 4 Cathepsin cysteine protease inhibitors in my patents list
Publication info: CN1638757 A - 2005-07-13
- 5 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: EP1482924 A2 - 2004-12-08
EP1482924 A4 - 2006-03-08
- 6 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: HR20040800 A2 - 2005-04-30
- 7 No title available in my patents list
Publication info: IL163748D D0 - 2005-12-18
- 8 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list Publication info: IS7400 A - 2004-08-12
- 9 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS it Publication info: JP2005526753T T - 2005-09-08
- 10 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list Publication info: MA27295 A1 - 2005-05-02
- 11 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS. Publication info: MXPA04008621 A - 2004-12-0
- 12 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: NO20044207 A - 2004-11-24
- 13 Leucinamide derivatives suitable as cathepsin cysteine protease inhibitors in my patents list
Publication info: NZ534583 A - 2006-11-30
- 14 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: PL372204 A1 - 2005-07-11
- 15 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list
Publication info: RU2004129587 A - 2005-05-10
- 16 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON AND
A PROCESS FOR PREPARATION THEREOF in my patents list
Publication info: UA77768 C2 - 2005-01-17
- 17 Cathepsin cysteine protease inhibitors in my patents list
Publication info: US2003232863 A1 - 2003-12-18
- 18 Cathepsin cysteine protease inhibitors in my patents list
Publication info: US2005240023 A1 - 2005-10-27
- 19 CATHEPSIN CYSTEINE PROTEASE INHIBITORS in my patents list

Publication info: WO03075836 A2 - 2003-09-18 WO03075836 A3 - 2004-07-15
- 20 Cathepsin cysteine protease inhibitors in my patents list
Publication info: ZA200406293 A - 2006-07-26

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1 a 14 se refieren a compuestos derivados de N-cianometilamida y composiciones farmacéuticas que los contienen”.

El estado de la técnica revela compuestos derivados de N-cianometilamida en los cuales el grupo carbonilo se encuentra unido a un radical $Ar-X-C(R^1)(R^2)-$, donde X es $N(R^3)$, $S(O)^n$, O ó SO_2N caracterizados por ser inhibidores de la cistein-proteasa catepsina.

Sin embargo estas diferencias estructurales son bastante significativas con respecto a estado de la técnica, por lo que no son nada obvias para una persona medianamente versada en la materia y por lo tanto constituyen una ventaja y una solución inesperada.

Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El capítulo reivindicatorio de los folios 469 a 497, sí tiene Aplicación Industrial.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 465 a 468 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 461 a 464, en donde se corrigen las deficiencias por concisión enunciadas por este Despacho. .

Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 14 (folios: 469 a 497).

Con base en las reivindicaciones 1-14, este Despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: “Nuevos compuestos derivados de N-cianometilamida como inhibidores de la cistein-proteasa catepsina.y composiciones farmacéuticas que los contienen”.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 175	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
------------------------------------	---

ur