

262 47

G. H LLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

58053

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-038081- -00001-0000
Fec: 2006-08-02 16:42:08 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Cve: 379 FASCNACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE **Fotos: 47**

Re: Expediente No. 06 038081

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/US2004/035282

Solicitante: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado en este negocio, me permito informar a usted que doy respuesta al Oficio No. 6327 notificado por estado el 9 de junio de 2006, sobre la solicitud de patente de la referencia, en los siguientes términos:

Acompaño el reporte de examen preliminar internacional con la traducción de sus anexos al castellano, para que sea agregado al expediente de la referencia.

En vista de lo anterior, solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud.

Señor Superintendente,


LUIS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

mm.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 24 APR 2006

WIPO

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference US20030086WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/US2004/035282	International filing date (day/month/year) 22.10.2004	Priority date (day/month/year) 24.10.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D271/08 A81K31/5377 A81P35/00 C07D271/10 C07D261/08 C07D413/04 C07D263/32 C07D263/58 C07D295/18 A81P29/00 A81P37/00		
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 13 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.07.2005	Date of completion of this report 21.04.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485	Authorized officer Kirsch, C Telephone No. +49 89 2369-2191 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/035282

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ International preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

2-14, 18-20, 22-44, 47, 50-56, 58-65, 67-69, 73, 74	as originally filed
45, 46, 48, 49, 57, 66, 70-72	filed with telefax on 26.01.2005
1, 15, 15A, 21	filed with telefax on 21.07.2005

Claims, Numbers

3(part), 4, 5(part), 14(part), 15-30, 31(part), 35(part), 55(part), 56	as originally filed
40, 41, 42(part)	filed with telefax on 26.01.2005
3(part), 5(part), 6-13, 14(part), 31(part), 32-34, 35(part), 36-39, 42(part), 43-54, 55(part), 57-62	filed with telefax on 21.07.2005

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing (specify):
☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below 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)).

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing (specify):
☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/035282

265

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-6, 37, 44-62

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 37, 44-62 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-6

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

266

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/035282

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	7-82
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	7-82
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-36,38-49
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/035282

Reference is made to the following documents :

- D1: WO 00/55144
- D2: WO 03/075838
- D3: WO 00/55125
- D4: WO 02/069901
- D5: WO 02/098850
- D6: WO 02/100849
- D7: WO 03/097617 (P-Document)
- D8: Orvieto F. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13(16), 18-08-2003, p. 2745-2748
- D9: Bennett et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(3), 2001, p. 355-357
- D10: Chen J. et al, Tetrahedron Lett., 44(43), 20 October 2003, p. 8025-8027
- D11: DE 28 06 833
- D12: FR 2 605 009
- D13: JP 04 049298
- D14: Patent Abstracts of Japan, 1996, 10 -& JP 08 165274
- D15: WO 03/087069
- D16: WO 99/64442
- D17: WO 99/02549
- D18: WO 02/079234
- D19: WO 90/09162
- D20: T. Arai et al., Bull. Chem. Soc. Jpn, 73, 2000, p. 439-445
- D21: K. Burger et al., J. Fluorine Chem., 66, 1994, p. 87-90
- D22: I. Ojima et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2(3), 1992, p. 219-222
- D23: R.M. Babb et al., J. Org. Chem., 35(5), 1970, p. 1438-1440
- D24: S. Colarusso et al., J. Med. Chem., 46(3), 2003, p. 345-348

Document D7 has been found in a search of the state of the art in accordance with Art. 33(2) and (3) and rule 64.3 PCT. This document will not be taken into account in International phase, however, the attention of the applicant is drawn to the fact that it may be relevant when assessing novelty and inventive step in the regional phases.

The present application describes difluorinated 2-aminoethylamide derivatives as cathepsin B, K or S inhibitors or protease inhibitors for the treatment of cancer, inflammatory disorders

or autoimmune diseases.

Re Item I

Basis of the report

The subject-matter of the claims has been limited to claim 3 as originally filed wherein the definition of R1 has been also limited to specific definition. The dependency of the claims has been modified accordingly. Claims 51 second occurrence and 52 second occurrence have been renumbered as claims 61 and 62 respectively. The subject-matter of claims 15, 18-21 and 24-26 has been added on pages 15 and 15A of the description. The term "autoimmune responses" has been replaced by "autoimmune disorders" in claim 44 and 46. Support is to be found on p. 21, l. 3. The term "pain" has been withdrawn from claim 47 and p. 21, l. 20.

All these amendments find their support in the application as originally filed and are in accordance with article 34(2)(b) PCT.

Re Item III

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

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a complete search over the whole breadth of the claim(s) was impossible. Consequently, the search has been restricted. The subject-matter mentioned in claims 7, 8 and 9-62 (when dependent on claims 7 or 8) has been searched completely.

Due to the amendments provided, the subject-matter of claim 3 seems to be novel with regard to the documents cited in the search report since none of these documents reveals a difluorinated 2-aminoethylamide with a carbonyl or a sulfonyl on the amino group and/or a group A on the amide function.

Claims 37, 44-62 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Document D1 deals with amine derivatives as cathepsin B, K, L or S inhibitors for the treatment of cancer, inflammatory disorders or bone diseases. Formula (I) of D1 overlaps with the present subject-matter. The fragments B23-B28 on p. 146-147 reveals the same structural features as in the present application. Furthermore, the definition of R1 according to table 1 of D1 always comprises a carbonyl or a sulfonyl group attached to the nitrogen atom as claimed in R1 according to claim 7 in combination with newly filed claim 3. According to the definition of D in table 1 of D1, this group can also represent -C(O)-heteroaryl as disclosed in claim 7 of the application. However, the specific combination of features according to the present invention is not expressively disclosed in D1. Therefore, the subject-matter of claims 7-62 represents a new selection with regard to document D1 (Art. 33(2) PCT).

Document D2 describes N-(cyanomethyl)-2-aminoethylamide derivatives useful as cathepsin inhibitors for the treatment of bone disorders, autoimmune diseases or inflammatory disorders. According to formula (I) of D2, no carbonyl or sulfonyl group is present on the nitrogen atom as described in claim 7 in combination with newly filed claim 3. This structural feature is not disclosed in D2 and represents a new technical feature which provides a contribution to the art. The subject-matter of claims 7-62 is considered novel with regard to document D2 of the prior art (Art. 33(2) PCT).

Document D3 discloses aminomethylcarbonitrile derivatives as cathepsin B, K, L or S inhibitors for the treatment of tumors, inflammatory disorders, bone disorders or autoimmune diseases. There is an overlap between the subject-matter claimed in the present invention and formula (I) of D3. The combination of a 2-aminoethylamide core structure with a fluorinated alkyl substituent is not specifically disclosed in D3 and

represents a new structural element which provide a contribution over the prior art. The present subject-matter of claims 7-62 consists therefore in a new selection over D3. Novelty is established vis-à-vis D3 (Art. 33(2) PCT).

Document D4 deals with cyanomethylamide derivatives as cathepsin B, K, L and S inhibitors for the treatment of bone disorders. According to formula (I) of D4, no carbonyl or sulfonyl group is present on the nitrogen atom as described in claim 7 in combination with newly filed claim 3 (see definition of R1). This structural feature is not disclosed in D4 and represents a new technical feature which provides a contribution to the art. The subject-matter of claims 7-62 can be considered novel in the light of D4 (Art. 33(2) PCT).

Document D5 describes amide derivatives as cathepsin inhibitors for the treatment of cancer, inflammatory disorders, arthritis. Formula (I) of D5 is very broad and also encompass the compounds according to the present invention. Fragments B89 and B92 on p. 38 disclose difluorinated compounds. However, the combination of such fragments linked to an A-fragment via a nitrogen atom (A1, A59 or A60) is not described and represent a new piece of knowledge which provides a contribution over the prior art D5. Novelty of claims 7-62 is acknowledged with regard to document D5 (Art. 33(2) PCT).

Document D6 discloses N-(cyanomethyl)-2-carboxyloxyethylamide derivatives as cathepsin B, K, F, L or S inhibitors for the treatment of bone diseases, inflammatory disorders or autoimmune diseases. Amongst others, D6 also describes difluorinated compounds (p. 89, two last compounds). However, D6 deals with oxyethylamide instead of aminoethylamide and differ therefore from the present claimed subject-matter. Novelty of claims 7-62 is also established with regard to document D6 (Art. 33(2) PCT).

Novelty of claims 7-62 is also established vis-à-vis documents D8 to D24 since none of these documents reveals a difluorinated 2-aminoethylamide with a carbonyl or a sulfonyl on the amino group and/or a group A on the amide function.

2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 7-62 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/035282

Documents D1 and D5, which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose amide derivatives as cathepsin B, K, L and S inhibitors.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further amide derivatives which may be useful in the treatment of diseases involving cathepsin B, K, L or S.

The solution proposed in claim 7 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons. The claimed-subject-matter represents a new selection with regard to the documents D1 and D5. The mere selection of specific features within a range known for its physiological properties cannot involve an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT because there is a clear incentive for the skilled man to seek in this direction.

The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding independent claims 8, 14-17, 38-41, 44-53, 57-62, which therefore are also considered not inventive.

Dependent claims 9-13, 18-35, 42-43, 54-56 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.

3. For the assessment of the present claims 37, 44-62 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/US2004/035282

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03/097817	27/11/2003	14/05/2003	14/05/2002 30/10/2002

Re Item VII

Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1-62 are not clear.

Claims 1-62 do not meet the requirements of Article 6 PCT, in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The following functional statements do not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated functions: "general substituents", "prodrugs", "protected derivatives". These relative terms have no well-recognised meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of the claims unclear, Article 6 PCT.

-1-

5

10

NOVEL COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS CATHEPSIN INHIBITORS**FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to the use of novel difluoro derivatives for treating diseases associated with cysteine protease and, particularly, diseases associated with activity of cathepsin S, K, and B.

15

This invention also relates to processes of making such compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cysteine proteases represent a class of peptidases characterized by the presence of a cysteine residue in the catalytic site of the enzyme. Cysteine proteases are associated with the normal degradation and processing of proteins. The aberrant activity of cysteine proteases, for example, as a result of increased expression or enhanced activation, however, may have pathological consequences. In this regard, certain cysteine proteases are associated with a number of disease states, including arthritis, atherosclerosis, emphysema, osteoporosis, muscular dystrophy, inflammation, tumor invasion, glomerulonephritis, periodontal disease, metachromatic leukodystrophy and others.

25

An increase in cathepsin activity such as, for example, cathepsin S, contributes to the pathology and/or symptomatology of a number of diseases such as, for example, autoimmune disorders, including, but not limited to, juvenile onset diabetes, multiple sclerosis, pemphigus vulgaris, Graves' disease, myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, irritable bowel disease, rheumatoid arthritis and Hashimoto's thyroiditis, allergic disorders including but not limited to, asthma, and allogeneic immune responses, including, but not limited to, organ transplants or tissue grafts.

30

Cathepsin S is also implicated in disorders involving excessive elastolysis, such as chronic obstructive pulmonary disease (e.g., emphysema), bronchiolitis, excessive airway elastolysis in asthma and bronchiolitis, pneumonitis and cardiovascular disease such as plaque rupture and atheroma. Cathepsin S is implicated in fibrin formation and, therefore, inhibitors of cathepsin S may be of use in treatment of systemic amyloidosis.

35

123

AMENDED SHEET

21/07/2005

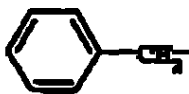
Empf.zeit:21/07/2005 19:50

EMP1 NR.:097 P.011

-15-

Compounds of Formula (Ia) in which R^4 is H or methyl are examples.

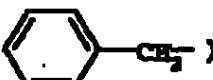
Compounds of Formula (Ia) in which R^5 is (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl are examples.

Compounds of Formula (Ia) in which R^5 represents  are particular examples.

5

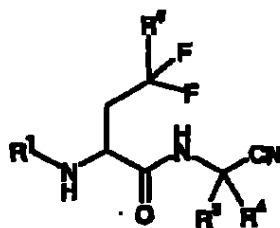
A particular group of compounds of the invention are compounds of formula (Ia) in which R^1 is $R^{13}C(O)-$ (especially  $N-C(O)-$); R^3 is H, (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl (especially

 $-CH_2-CH_2-$) or (C_1-6) alkyl (especially $CH_3-CH_2-CH_2-$); R^4 is H or methyl and R^5

is (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl (especially ).

10

A further particular group of compounds of the invention are compounds of Formula (Ib):



(Ib)

wherein R^1 , R^3 , R^4 and R^5 are as hereinbefore described, and their corresponding *N*-oxides, and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds of Formula (Ib) and their *N*-oxides and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof.

15

Compounds of Formula (Ib) in which R^1 is $R^{13}C(O)-$ and R^{13} is hetero (C_3-12) cycloalkyl are

examples. Compounds of Formula (Ib) in which R^1 is  $N-C(O)-$ are particular examples.

20

-15A-

Compounds of Formula (Ib) in which R^3 is H, (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl or (C_1-6) alkyl are examples.

Compounds of Formula (Ib) in which R^3 is H,  or $CH_3-CH_2-CH_2-$ are particular examples.

5

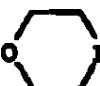
Compounds of Formula (Ib) in which R^4 is H or methyl are examples.

Compounds of Formula (Ib) in which R^5 is (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl are examples. Compounds of

Formula (Ib) in which R^5 represents  are particular examples.

10

A particular group of compounds of the invention are compounds of formula (Ib) in which: R^1

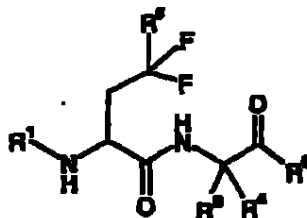
is $R^{13}C(O)-$ (especially ); R^3 is H, (C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl (especially

) or (C_1-6) alkyl (especially CH_3-CH_2-); R^4 is H or methyl and R^5 is

(C_6-12) aryl (C_1-6) alkyl (especially ).

15

A further particular group of compounds of the invention are compounds of Formula (Ic):



JUL 21 2005 2:00PM 068 AVENTIS US PAT DEPT

NO. 6977 P. 14

-21-

treating diseases in which cathepsin S activity contributes to the pathology and/or symptomatology of the disease. For example, the compounds of the invention may be useful in treating autoimmune disorders, including, but not limited to, juvenile onset diabetes, multiple sclerosis, pemphigus vulgaris, Graves' disease, myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, irritable bowel disease, rheumatoid arthritis and Hashimoto's thyroiditis, allergic disorders including but not limited to, asthma, and allogeneic immune responses, including, but not limited to, organ transplants or tissue grafts.

Cathepsin S is also implicated in disorders involving excessive elastolysis, such as chronic obstructive pulmonary disease (e.g., emphysema), bronchiolitis, excessive airway elastolysis in asthma and bronchitis, pneumonitis and cardiovascular disease such as plaque rupture and atherosclerosis.

Cathepsin S is implicated in fibril formation and, therefore, inhibitors of cathepsin S may be of use in treatment of systemic amyloidosis.

The cysteine protease inhibitory activities of the compounds of the invention can be determined by methods known to those of ordinary skill in the art. Suitable *in vitro* assays for measuring protease activity and the inhibition thereof by test compounds are known. Typically, the assay measures protease-induced hydrolysis of a peptide-based substrate. Details of assays for measuring protease inhibitory activity are set forth in Examples 31, 32, 33, 34, *infra*.

The compounds of the invention are also inhibitors of cathepsin K and B and, as such, are useful for treating diseases in which cathepsin K and B activity contributes to the pathology and/or symptomatology of the disease. For example, the compounds of the invention may be useful in treating osteoarthritis, osteoporosis or cancer such as lung cancer, leukemia (B- and T-cell, acute), ovarian cancer, sarcomas, Kaposi's sarcoma, bowel cancer, lymph node cancer, brain tumor, breast cancer, pancreas cancer, prostate cancer or skin cancer.

Administration and Pharmaceutical Compositions:

In general, compounds of the present invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. For example, therapeutically effective amounts of a compound of the invention may range from about 1 microgram per kilogram body weight ($\mu\text{g/kg}$) per day to about 60 milligram per kilogram body weight (mg/kg) per day, typically from about 1 $\mu\text{g/kg/day}$ to about 20 mg/kg/day . Therefore, a therapeutically effective amount for a 80 kg human patient may range from about 80 $\mu\text{g/day}$ to about 4.8 g/day, typically from about 80 $\mu\text{g/day}$ to about 1.6 g/day. In general,

one of ordinary skill in the art, acting in reliance upon personal knowledge and the disclosure of this

AMENDED SHEET

Empf.zet:21/07/2005 19:51

Empf.nr.:097 P.014

21/07/2005

-85-

and their corresponding N oxides, and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds of Formula (Ia) and their N oxides and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof

5 for the production of pharmaceuticals that inhibit the enzymatic activity of Cathepsin S, K, or B.

43. The use according to claim 42 for treating pain, osteoarthritis, osteoporosis or cancer such as lung cancer, leukemia (B- and T-cell, acute), ovarian cancer, sarcomas, Kaposi's sarcoma, bowel cancer, lymph node cancer, brain tumor, breast cancer, pancreas cancer, prostate cancer or skin cancer.

10

44. A method of treating a patient suffering from a disease or medical condition which involves elevated levels of cathepsin S, such disease or medical condition being selected from arthritis, atherosclerosis, emphysema, osteoporosis, pain, vascular dystrophy, inflammation, multiple sclerosis, irritable bowel disease, rheumatoid arthritis, asthma, autoimmune disorders, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiolitis, comprising administering to said patient an effective cathepsin S inhibiting amount of a compound according to claim 3.

15

45. A method of treating a patient suffering from a disease or medical condition which involves elevated levels of cathepsin K or B, such disease or medical condition being selected from osteoarthritis, osteoporosis or cancer such as lung cancer, leukemia (B- and T-cell, acute), ovarian cancer, sarcomas, Kaposi's sarcoma, bowel cancer, lymph node cancer, brain tumor, breast cancer, pancreas cancer, prostate cancer, and skin cancer, comprising administering to said patient an effective cathepsin K or B inhibiting amount of a compound according to claim 3.

20

46. A method of treating a patient suffering from a disease or medical condition which involves elevated levels of cysteine protease, such disease or medical condition being selected from arthritis, atherosclerosis, emphysema, osteoporosis, muscular dystrophy, inflammation, tumor invasion, glomerulonephritis, periodontal disease, metachromatic leukodystrophy, juvenile onset diabetes, multiple sclerosis, pemphigus vulgaris, Graves' disease, myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, irritable bowel disease, rheumatoid arthritis and Hashimoto's thyroiditis, asthma, autoimmune disorders, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiolitis, comprising administering to said patient an effective cysteine protease inhibiting amount of a compound according to claim 3.

30

35

AMENDED SHEET

21/07/2005

Empf.zeit:21/07/2005 19:51

Empf. nr.:097 P.015

JUL 21 2005 2:00PM 3068 AVENTIS US PAT DEPT

NO. 6977 P. 16

-88-

47. A method of treating a patient suffering from a disease or medical condition which involves elevated levels of cathepsin K or B, such disease or medical condition being selected from osteoarthritis, osteoporosis or cancer such as lung cancer, leukemia (B- and T-cell, acute), ovarian cancer, sarcomas, Kaposi's sarcoma, bowel cancer, lymph node cancer, brain tumor, breast cancer, pancreas cancer, prostate cancer, and skin cancer, comprising administering to said patient an effective cathepsin K or B inhibiting amount of a compound according to claim 35.

48. A method of treating a patient suffering from a disease or medical condition which involves elevated levels of cysteine protease, such disease or medical condition being selected from pain, osteoarthritis, osteoporosis or cancer such as lung cancer, leukemia (B- and T-cell, acute), ovarian cancer, sarcomas, Kaposi's sarcoma, bowel cancer, lymph node cancer, brain tumor, breast cancer, pancreas cancer, prostate cancer, and skin cancer, comprising administering to said patient an effective cysteine protease inhibiting amount of a compound according to claim 42.

49. A method of selectively inhibiting cathepsin K activity in a patient with elevated levels of cathepsin K which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin K inhibiting amount of a compound according to claim 3.

50. A method of selectively inhibiting cathepsin K activity in a patient with elevated levels of cathepsin K which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin K inhibiting amount of a compound according to claim 42.

51. A method of selectively inhibiting cathepsin S activity in a patient with elevated levels of cathepsin S which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin S inhibiting amount of a compound according to claim 3.

52. A method of selectively inhibiting cathepsin S activity in a patient with elevated levels of cathepsin S which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin S inhibiting amount of a compound according to claim 35.

53. A method of treating osteoarthritis in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a compound according to claim 42.

AMENDED SHEET

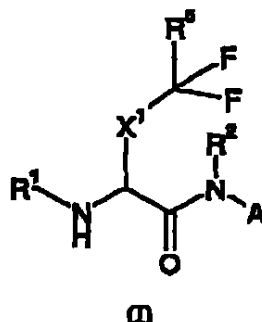
Empf.zeit:21/07/2005 19:51

Empf.nr.:097 P.016

21/07/2005

-76-

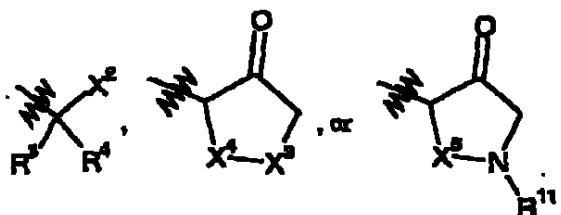
3. A compound having a structure of formula (I):



70.

wherein

A is

 X^1 is methylene, ethylene or a bond;

10 X^2 is CN, CHO, $C(O)R^6$, $C(O)C(O)NR^7R^8$, $C(O)C(O)NR^7R^8$, $C(O)C(O)R^{13}$,
 $C(O)C(O)OR^{13}$, $C(O)CH_2X^3R^{13}$;

X^3 is selected from the group consisting of O, $S(O)_2$, CO, CONH, NECO, $NHSO_2$ and
 SO_2NE ;

 X^4 is $CH(R^{12})$ or $CH(R^{12})-CH_2$;

15 X^5 is methylene, ethylene, propylene or a bond;

 X^6 is a bond or (C_{1-2}) alkylene;

R^1 is $R^{13}C(O)-$, $R^{13}S(O)_2-$, $R^{13}OC(O)-$, $R^8R^7NC(O)-$, $R^8R^7NS(O)_2-$, $R^{13}S(O)_2NC(O)-$
 or $R^{13}C(O)NS(O)_2-$;

20

AMENDED SHEET

Empf.zeit: 21/07/2005 19:52

Empf. nr.: 097 P. 020

-77-

5 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl or hetero (C_{5-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl;

R^3 is selected from the group consisting of H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl or hetero (C_{5-13}) aryl, (C_{0-6}) alkyl optionally is substituted by 1 to 5 radicals independently selected from a group consisting of (C_{1-4}) alkyl, cyano, halo, halo-substituted (C_{1-4}) alkyl, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ and $-X^6C(O)R^{10}$;

15 R^4 is H or (C_{1-6}) alkyl; or R^3 and R^4 taken together with the carbon atom to which both R^3 and R^4 are attached to form (C_{3-8}) cycloalkylene or (C_{3-8}) heterocycloalkylene;

R^5 is H, F, or R^5 is (C_{1-9}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-13}) aryl, (C_{0-6}) alkyl each optionally substituted by 1 to 5 radicals independently selected from a group consisting of (C_{1-4}) alkyl, cyano, halo, halo-substituted (C_{1-4}) alkyl, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ and $-X^6C(O)R^{10}$;

20 R^6 is (C_{6-12}) aryl, hetero (C_{5-13}) aryl and halo substituted (C_{1-6}) alkyl; wherein R^6 is optionally is substituted by 1 to 5 radicals independently selected from a group consisting of (C_{1-9}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-13}) aryl, (C_{0-6}) alkyl, cyano, halo, halo-substituted (C_{1-6}) alkyl, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ and $-X^6C(O)R^{10}$;

25 R^7 is H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl, (C_{0-6}) alkyl, hetero (C_{5-13}) aryl, (C_{0-6}) alkyl, and halo substituted (C_{1-6}) alkyl; wherein R^7 is optionally is substituted by 1 to 5 radicals independently selected from a group consisting of (C_{1-4}) alkyl, cyano, halo, halo-substituted (C_{1-4}) alkyl, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$,

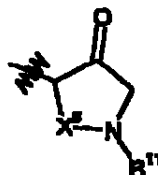
-79-

optionally substituted by $-X^6OR^9$ wherein X^6 is a bond and R^9 is (C_{1-6}) alkyl.

6. A compound according to claim 4 or 5 in which R^4 is H or (C_{1-6}) alkyl.

7. A compound according to any one of claims 4-6 in which X^2 is CHO, CN or $C(O)R^6$ wherein R^6 is hetero (C_{5-13}) aryl optionally substituted by (C_{1-9}) alkyl, (C_{3-12}) cycloalkyl, (C_{6-12}) aryl or hetero (C_{5-13}) aryl.

8. A compound according to claim 3 in which A is



10

9. A compound according to claim 8 in which X^5 is propylene.

10. A compound according to claim 8 or 9 in which R^{11} is $-C(O)OR^{13}$ or $-S(O)_2R^{13}$ wherein R^{13} is alkyl or (C_{6-12}) aryl.

15

11. A compound according to any one of claims 3-10 in which R^1 is (i) $R^{13}C(O)-$ wherein R^{13} is hetero (C_{5-12}) cycloalkyl; (ii) $R^{13}OC(O)-$ wherein R^{13} is (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl; (iii) (C_{1-9}) alkyl; or (iv) hetero (C_{5-12}) cycloalkyl.

12. A compound according to any one of claims 3-11 in which R^2 is H.

13. A compound according to any one of claims 3-12 in which R^5 is (C_{1-9}) alkyl or (C_{6-12}) aryl (C_{1-6}) alkyl.

14. A compound of formula (Ia):

AMENDED SHEET

-83-

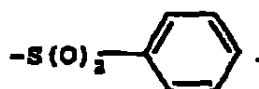
3-yl, 5-isopropyl-isoxazol-3-yl, 5-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-oxazol-2-yl, 5-(5-methyl-thien-2-yl)-oxazol-2-yl, oxazol-2-yl, 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, 5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-thiophen-2-yl-oxazol-2-yl, or 5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

- 5 32. A compound according to claim 31 in which R⁶ is benzoxazol-2-yl, 3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, oxazol-2-yl, or 5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

33. A compound according to claim 17 in which R¹¹ is -C(O)OR¹³ or -S(O)₂R¹³ wherein R¹³ is alkyl or (C₆₋₁₂)aryl.

10

34. A compound according to claim 28 in which R¹¹ is -C(O)OC(CH₃)₃ or



35. A compound according to claim 3 selected from the group consisting of:
- 15 morpholine-4-carboxylic acid {(S)-1-[(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-hexyl}-amide;
morpholine-4-carboxylic acid {(S)-1-[(S)-1-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazole-2-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-hexyl}-amide;
morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carbonyl]-propylcarbamoyl]-hexyl)-amide;
20 morpholine-4-carboxylic acid {(S)-1-[(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-4-phenyl-butyl}-amide;
morpholine-4-carboxylic acid {1-[1-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-5-methyl-hexyl}-amide;
25 morpholine-4-carboxylic acid {(S)-1-[(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-butyl}-amide;
morpholine-4-carboxylic acid {(S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-butyl}-amide;
morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazole-3-carbonyl)-propylcarbamoyl]-butyl)-amide;
30 morpholine-4-carboxylic acid {1-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]oxadiazole-2-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-4-phenyl-butyl}-amide;

AMENDED SHEET

Empf.zeit:21/07/2005 19:52

Empf.nr.:087 P.023

-85-

morpholine-4-carboxylic acid ((S)-1-[1-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-3-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-hexyl)-amide;

morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-[5-(4-fluoro-phenyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carbonyl]-propylcarbamoyl]-butyl)-amide;

5 morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[1-[5-(4-fluoro-phenyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carbonyl]-propylcarbamoyl]-butyl)-amide;

morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(R)-1-[5-(4-fluoro-phenyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carbonyl]-propylcarbamoyl]-butyl)-amide;

10 morpholine-4-carboxylic acid ((S)-1-[(S)-1-(benzoxazole-2-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-butyl)-amide;

morpholine-4-carboxylic acid ((S)-1-(cyanomethyl-carbamoyl)-3,3-difluoro-hexyl)-amide;

morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(R)-1-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazole-2-carbonyl]-propylcarbamoyl]-hexyl)-amide;

15 morpholine-4-carboxylic acid ((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-[3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-oxazole-2-carbonyl]-propylcarbamoyl]-hexyl)-amide;

and their corresponding *N*-oxides, and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds of Formula (Ia) and their *N*-oxides and their prodrugs, and their protected derivatives, individual isomers and mixtures of isomers thereof.

20

36. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 3 and a pharmaceutically acceptable excipient.

37. A method of inhibiting cathepsin S in a patient wherein elevation of the enzymatic activity of cathepsin S contributes to said patient's pathological conditions by administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of claim 3.

25

38. Use of a compound according to claim 3, in the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from, or subject to, conditions that can be ameliorated by the administration of the compound as an inhibitor of cathepsin S.

30

39. Use of a compound according to claim 35, in the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from, or subject to, conditions that can be ameliorated by the administration of the compound as an inhibitor of cathepsin S.

35

AMENDED SHEET

Printed on: 21/07/2005 19:52

Page No.: 097 P.024

-88-

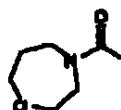
50. A method of selectively inhibiting cathepsin K activity in a patient with elevated levels of cathepsin K which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin K inhibiting amount of a compound according to claim 42.

51. A method of selectively inhibiting cathepsin S activity in a patient with elevated levels of cathepsin S which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin S inhibiting amount of a compound according to claim 3.

52. A method of selectively inhibiting cathepsin S activity in a patient with elevated levels of cathepsin S which comprises administering to a patient in need thereof an effective cathepsin S inhibiting amount of a compound according to claim 35.

53. A method of treating osteoarthritis in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a compound according to claim 42.

54. A compound according to any one of claims 3-10, 12-18, or 20-30 wherein R¹ is



55. A compound according to claim 3 selected from the group consisting of:

Penthydro-1,4-oxazepine-4-carboxylic acid ((S)-1-[(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-butyl)-amide,

Penthydro-1,4-oxazepine-4-carboxylic acid ((S)-1-[(S)-1-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-hexyl)-amide;

Morpholine-4-carboxylic acid ((S)-1-[(S)-1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazole-5-carbonyl)-propylcarbamoyl]-3,3-difluoro-hexyl)-amide,

AMENDED SHEET

Empf.zeit:21/07/2005 19:58 rpt.nr.:097 P.025

24
285

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patente)

(PCT Artículo 36 y Norma 70)

Referencia del archivo del solicitante o el agente US20030066W0	PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035282	Fecha Internacional de diligenciamiento (día/mes/año) 22.10.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.10.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC: INV.CO7D271/06 A61K31/5377 A61P35/00 CO7D271/10 CO7D261/08 CO7D413/04 CO7D263/32 CO7D263/56 CO7D295/18 A61P29/00 A61P37/00		
Solicitante AVENTIS PHARMACEUTICALS INC		
1. Este reporte es el reporte preliminar de la evaluación internacional, establecido por esta Autoridad Evaluadora Preliminar Internacional bajo el artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo al artículo 36. 2. Este REPORTE consiste en un total de 10 páginas, incluyendo esta página de portada. 3. Este reporte también se acompaña por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Agencia Internacional), un total 13 de paginas como sigue: ☒ Páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido enmendadas y son la base de este reporte y/o páginas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ Páginas que sustituyen páginas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contienen una enmienda que va más allá de la revelación en la solicitud internacional presentada, como se indica en el punto 4 del cuadro No.1 y en el cuadro adicional. b. ☐ (enviado únicamente a la agencia Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s) ,que contienen además un listado de la secuencia y/o tablas relacionadas, únicamente en la forma electrónica, como se indica en el Cuadro Adicional Relacionado con el Listado de la secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)		
4. Este reporte contiene indicaciones concernientes a los siguientes puntos: ☒ Cuadro No. I Fundamento del reporte ☐ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. ☐ Cuadro No. IV Falta de unidad de invención ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☒ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de envío de la solicitud 21.07.2005	Fecha de Terminación de este reporte 21.04.2006	
Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad evaluadora internacional: Oficina de patentes Europea D-80298 Munich TEL. +49 89 2399 - 0 TX:523656 epmu d FAX: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Kirsch, C Teléfono No. +49 89 2399	

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (abril 2005)

85
286

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud
Internacional No.
PCT/EP2004/014262

Cuadro No. 1 Fundamento del Reporte

1. Con respecto al idioma, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue diligenciado a menos que se indique de otra forma en este punto:

☐ Este reporte se basa en traducciones de el idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción realizada con el objeto de:

- ☐ búsqueda internacional (Normas 12.3(a) y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (Norma 12.4(a))
☐ evaluación preliminar internacional (Normas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte está basado en (las páginas de reemplazo que han sido proporcionadas a la Oficina receptora en respuesta a una solicitud bajo el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no son anexadas en este reporte):

Descripción, páginas

2-14, 16-20, 22-44, 47, 50-56 presentadas originalmente
58-65, 67-69, 73, 74
45, 46, 48, 49, 57, 66, 70-72 presentadas vía fax el 26.01.2005
1, 15, 15*, 21 presentadas vía fax el 21.07.2005

Reivindicaciones, Números

3 (parcial), 4, 5 (parcial), 14 (parcial) presentadas originalmente
15-30, 31 (parcial), 35 (parcial),
55 (parcial), 56.
40, 41, 42 (parcial) presentadas vía fax el 26.01.2005
3 (parcial), 5 (parcial), 6-13 presentadas vía fax el 21.07.2005
14 (parcial), 31 (parcial), 32-34,
35 (parcial), 36-39, 42 (parcial)
43-54, 55 (parcial), 57-62

☐ Lista de secuencias y/o cualquier tabla relacionada - ver el cuadro suplementario relativo al listado de secuencias.

3. ☐ Las enmendaduras han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas/figuras
☐ el listado de la secuencia (especificar):
☐ cualquier(a) tabla(s) relacionada(s) con el listado de la secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguna de) las enmendaduras anexadas a este reporte y listadas a continuación no hubieran sido realizadas, ya que ha sido considerado que van más allá de la revelación presentada, como se indica en el Cuadro Adicional (Norma 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas/figuras
☐ el listado de la secuencia (especificar):
☐ cualquier(a) tabla(s) relacionada(s) con el listado de la secuencia (especificar):

- Si el punto 4 aplica, algunas o todas esas páginas pueden estar marcadas "reemplazada"

76
282

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/035282

**Cuadro No. III Ausencia de establecimiento de una opinión relativa a la
novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.**

1. Las cuestiones relativas a la invención reivindicada en cuanto a la novedad, nivel inventivo, aplicación industrial no han sido examinadas respecto a:

- ☐ la totalidad de la solicitud internacional
- ☐ reivindicaciones 1-6, 37, 44-62

En cuanto:

☒ La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones 37, 44-62 tiene el siguiente contenido que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):
En pagina separada

☐ La descripción, reivindicaciones y dibujos (indique particularidades más adelante) o los mencionados números de reivindicaciones no son claras y por tanto una opinión acerca de su contenido no puede ser establecida (especificar):

☒ No se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones 1-6

☐ La secuencia nucleótida y/o de aminoácidos no cumple con los estándares establecidos por el anexo C del reglamento administrativo en cuanto:

La forma escrita ☐ no ha sido realizada
☐ no cumple con los estándares

El medio magnético ☐ no ha sido realizada
☐ no cumple con los estándares

☐ Las tablas relativas a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, si se encuentra únicamente en medio magnético, no cumple con los requisitos técnicos establecidos por el anexo C-bis del reglamento administrativo.

☐ Ver pagina adicional para detalles adicionales.

289

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035282

La referencia es realizada los siguientes documentos:

- D1: WO 00/55144
- D2: WO 03/075836
- D3: WO 00/55125
- D4: WO 02/069901
- D5: WO 02/098850
- D6: WO 02/100849
- D7: WO 03/097617 (Documento - P)
- D8: Orvieto F. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13(16), 18-08-2003, p. 2745-2748
- D9: Bennet et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(3), 2001, p. 355-357
- D10: Chen J. Et al, Tetrahedron Lett., 44(43), 20 octubre 2003, p. 8025 - 8027
- D11 : DE 28 06 833
- D12 : FR 2 605 009
- D13 : JP 04 049298
- D14 : Abstractos de Patentes de Japon , 1996, 10 - & JP 08 165274
- D15 : WO 03/087069
- D16 : WO 99/64442
- D17 : WO 99/02549
- D18 : WO 02/079234
- D19 : WO 90/09162
- D20: T. Arai et al., Bull. Chem. Soc. JPN, 73, 2000, p. 439-445
- D21: K. Burger et al., J. Fluorine Chem., 66, 1994, p. 87 - 90
- D22 : I. Ojima et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2(3), 1992, p. 219-222
- D23: R.M Babb et al., J. Org. Chem., 35(5), 1970, p 1438-1440
- D24: S. Colarusso et al., J. Med. Chem., 46(3), 2003, p 345-348

El documento D7 ha sido encontrado a través de una búsqueda del estado del arte en concordancia con el Artículo 33(2) y (3) y de la regla 64.3 PCT. Este documento no será tenido en cuenta en la fase internacional, sin embargo, la atención del solicitante esta dada en cuanto puede resultar relevante al momento de alcanzar los requisitos de novedad y nivel inventivo en las fases regionales.

La presente solicitud describe derivados de 2- aminoetilamidas diflourinadas como inhibidores de las catepsinas B, K, o S o proteasas para el tratamiento del cáncer, trastornos inflamatorios o enfermedades autoinmunes.

290

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2004/035282

Re Item I

Base del reporte

El contenido de las reivindicaciones ha sido limitado a la reivindicación 3, inicialmente presentada, en la cual, la definición de R1 ha sido limitada a una específica definición. La dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de acuerdo con lo anterior. Reivindicaciones 51 segunda ocurrencia y 52 segunda ocurrencia fueron numeradas como reivindicaciones 61 y 62 respectivamente. El contenido de las reivindicaciones 15, 18-21 y 24-26 ha sido adicionado en las páginas 15 y 15ª del a descripción. El término "respuestas autoinmunes" has sido reemplazado por "trastornos autoinmunes" en las reivindicaciones 44 y 46. El sustento se encuentra en p. 21, I.3. El termino "dolor" fue desistido en la reivindicación 47 y p. 21, I.20.

Todas las anteriores modificaciones encuentran soporte en la solicitud como fue originalmente presentada y se encuentran de acuerdo con el artículo 34(2) (b) PCT.

Re Item III

Ausencia de opinión respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial

La fase inicial de la búsqueda revelo un gran numero de documentos relevantes a la novedad. Por lo tanto muchos documentos recopilados, lo que hizo imposible determinar que parte del as reivindicaciones deben tenerse para la definición del concepto para el cual la protección, legítimamente, es requerida (Artículo 6 PCT). Por lo anterior, una completa búsqueda sobre el contenido total de las reivindicaciones fue imposible. Como consecuencia, la búsqueda fue restringida. El contenido de las reivindicaciones 7,8 y 9-62 (cuando dependen de las reivindicaciones 7 u 8) se ha realizado una búsqueda completa.

A partir de las modificaciones realizadas. El contenido de la reivindicación 3, parece novedoso a partir de los documentos citados en el reporte de búsqueda, en cuanto ninguno de tales documentos revela una 2- aminoetilamida diflourinada con un carbonil o un sulfonil en el grupo de los amino y/ o grupo A de la función amida.

Esta autoridad considera que el contenido de las reivindicaciones 37, 44-62, se encuentra cobijado por lo previsto en la regla 67.1 (iv) PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión relativa a la aplicación industrial del contenido de dichas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT).

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

30
291

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035282

Re Item V

Declaración razonada relativa a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial, citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. El documento D1 trata de derivados de amino como inhibidores de las catepsinas B, K, L o S para el tratamiento del cáncer, trastornos inflamatorios y enfermedades óseas. Formula (I) de D1, supera el contenido de la presente solicitud. Los fragmentos B23 - B28 en p. 146-147 revela la misma apariencia que la presente solicitud. Adicionalmente, la definición de R1 de acuerdo con la tabla 1 de D1 siempre comprende un grupo de carbonilo o sulfonilo unido a un átomo de nitrógeno como lo reivindica R1 de acuerdo con la reivindicación 7 en combinación con la nueva reivindicación 3. De acuerdo con la definición de D en la tabla 1 de D1, este grupo puede también representar heretoarilo -C(O)- tal como lo reveló la reivindicación 7 de la solicitud. Sin embargo, la específica combinación de apariencias de acuerdo con la presente invención no están expresadas como en lo revelado por D1. Por lo tanto, el contenido de las reivindicaciones 7-62 representa una nueva selección en cuanto al D1 (Artículo 33(2) PCT).

D2, describe derivados de N-(cianometilo)-2-aminoetilamida) útiles como inhibidores de las catepsinas para el tratamiento de trastornos óseos, enfermedades autoinmunes o trastornos inflamatorios. De acuerdo con la Formula (I) de D2, no se revela un grupo carbonilo o sulfonilo unido a un átomo de nitrógeno, tal como se revela en la reivindicación 7 en combinación con la nueva reivindicación 3. Esta apariencia estructural no es revelada en D2 y representa una nueva apariencia técnica que provee una contribución al arte. El contenido de las reivindicaciones 7-62 es considerado novedoso en lo relativo al D2 como arte previo. (Artículo 33(2) PCT).

D3 revela derivados del carbonitrilo aminometilo como inhibidores de las catepsinas B, K, L o S para el tratamiento de tumores, trastornos inflamatorios o enfermedades autoinmunes. Existe una superación entre el contenido reivindicado en la presente invención y la formula (I) de D3. La combinación del núcleo de la estructura de 2-aminoetelamina con el alquilo flurinato sustituido no esta específicamente revelado en D3 y representa un nuevo elemento estructural que provee una contribución al arte previo. El contenido de las reivindicaciones 7-62 consiste, por lo tanto, en una nueva selección sobre D3. Existe por tanto novedad frente a D3.

D4, trata con derivados del ciano-metilamida como inhibidores de las catepsinas B, K, L y S para el tratamiento de trastornos óseos. De acuerdo con la formula (I) de D4, ningún grupo de carbonilo o sulfonilo es presente en el átomo de nitrógeno como describe la reivindicación 7

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2004/035282

en combinación con la nueva reivindicación 3 (ver definición R1). Esta forma estructural no es revelada en D4 y presenta una nueva forma estructural que implica una contribución al arte. El contenido de las reivindicaciones 7 - 62 puede ser considerado como novedoso bajo el D4. Artículo 33(2) PCT.

D5, describe derivados del amino inhibidores de la catepsinas para el tratamiento del cáncer, desordenes inflamatorios, artritis. Formula (I) de D5 es muy amplio, al igual que comprende los componentes de acuerdo con la presente invención. Fragmentos B89 y B92 en p. 38 revela compuestos difluorinados. Sin embargo, la combinación de dichos fragmentos se unen a un fragmento-A a través de un átomo de nitrógeno (A1, A59 o A60) no esta descrito o representado en una nueva pieza de conocimiento que porvee una contribución al arte sobre el D5. La novedad de las reivindicaciones 7-62 esta probada en lo relativo al D5. (Artículo 33(2) PCT).

D6, revela derivados de -2 carboniloxietilamina N-(cianometil)inhibidores de las catepsinas B; K;F;L oS para el tratamiento de enfermedades óseas, trastornos inflamatorios o enfermedades autoinmunes. Además de otros, D6, también describe compuestos diflorinados (p. 89, dos últimos compuestos). Sin embargo, D6, trata con oxietilamida en vez de aminoetilamida y difiere, por lo tanto del concepto aquí reivindicado. Novedad de las reivindicaciones 7-62 esta también establecida en cuanto al D6.

Novedad de las reivindicaciones 7-62 es también establecida a partir de los documentos D8 a D24 en cuanto ninguno de estos documentos revela una -2 aminoetilamida difluorinada con un grupo carbonilo o sulfonilo o grupo A de función amida.

2. La presente solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 33(1) PCT porque el concepto de las reivindicaciones 7-62 no tiene nivel inventivo en lo establecido por el Artículo 33(3) PCT.

Documentos D1 y D5, que son considerados como aquellos que representan una estado de mayor relevancia del arte, revelan derivados amino de inhibidores de las catepsinas B, K, L y S.

La solución la problema técnico que se plantea con la presente solicitud no puede ser considerado como de altura inventiva (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones. El concepto reivindicado representa una nueva selección en lo relativo a los documentos D1 y D5, la sola selección de una especiales formas dentro de un rango conocido por sus propiedades fisiológicas no puede implicar altura inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT porque hay un claro incentivo para la persona versada en la materia en esa dirección.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2004/035282

Las mismas razones aplicadas, mutatis mutandis, al concepto de las reivindicaciones independientes correspondientes 8, 14-17, 36-41, 44-53, 57-62, las cuales, por tanto, son consideradas como carentes de altura inventiva.

Las reivindicaciones dependientes 9-13, 18-35, 42-43, 54-56 no contienen formas que, en combinación con las formas de cualquier otra reivindicación a las que se refieran, cumplen los requisitos del PCT respecto a nivel inventivo.

3. Por lo establecido en las presentes reivindicaciones 37, 44-62 en cuanto al cuestionamiento, si hay aplicación industrial, debe señalarse que no existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina Europea de Patentes, por ejemplo, no reconoce aplicación industrial al contenido de las reivindicaciones que utilizan un compuesto para un tratamiento medico, pero puede aceptar, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido en el estado del arte para un primer uso en un tratamiento medico y su uso como compuesto para la preparación del medicamento para un nuevo medicamento.

Re Item VI

Algunos documentos citados

Algunos documentos publicados

Solicitud No.	F. de publicación	F. de presentación	F. de la prioridad
No. Patente	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
WO 03/097617	27/11/2003	14/05/2003	14/05/2002
			30/10/2002

Re Item VII

Algunos defectos en la solicitud internacional

Contrario a los requerimientos de la regla 5.1 (a)(ii) PCT, el soporte relevante del arte previo no se menciona en la descripción, así como tampoco estos documentos se encuentran identificados en esta.

Re Item VIII

Algunas observaciones en la solicitud internacional

La solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 6 PCT en tanto la forma para su protección no esta claramente definida. Los siguientes enunciados no permiten a una persona versada en la materia determinar

33
244

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(PÁGINA ADJUNTA)**

Solicitud
Internacional No.
PCT/US2004/035282

cuales formas son necesarias para las funciones descritas: "sustitutos generales", "prodrogas", "derivados protegidos". Estos términos relativo no permiten que se reconozca su significado y permiten la duda en cuanto a su significado como formas técnicas en cuanto se refieren, de esta manera el concepto de las reivindicaciones no es claro, Artículo 6 PCT

NUEVOS DERIVADOS DE CETO-OXADIAZOL COMO INHIBIDORES DE LAS CATEPSINAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere al uso de nuevos derivados de ceto-oxadiazol para tratar enfermedades asociadas con la cisteína y, particularmente, enfermedades asociadas con la actividad de las catepsinas S, K, y B. Esta invención se refiere también a procedimientos para preparar dichos compuestos.

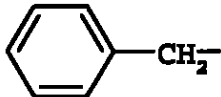
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las cisteína-proteasas representan una clase de peptidasas caracterizadas por la presencia de un resto de cisteína en el sitio catalítico de la enzima. Las cisteína-proteasas se asocian con la degradación y procesado normal de las proteínas. La actividad aberrante de las cisteína-proteasas, por ejemplo, como resultado del aumento de la expresión o de la mejora de la activación, sin embargo, puede tener consecuencias patológicas. A este respecto, ciertas cisteína-proteasas se asocian con una serie de enfermedades, incluyendo artritis, aterosclerosis, enfisema, osteoporosis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática y otras.

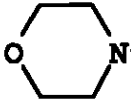
Un incremento en la actividad de las catepsinas tal como, por ejemplo, la catepsina S, contribuye a la patología y/o sintomatología de una serie de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, diabetes de aparición juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del intestino irritable, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, trastornos alérgicos incluyendo pero sin limitarse a ellos, asma, y respuestas inmunes alogénicas, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, transplantes de órganos o injertos de tejidos. La catepsina S está también implicada en trastornos que incluyen elastolisis excesiva, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, enfisema), bronquiolitis, elastolisis excesiva de las vías respiratorias en el asma y bronquitis, neumonías y enfermedad cardiovascular tal como ruptura de placas y ateroma. La catepsina S está implicada en la formación fibrilar y, por tanto, los inhibidores de la catepsina S se pueden utilizar en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

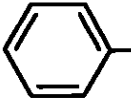
Los compuestos de la fórmula (Ia) en que los R^4 es H o metilo son ejemplos

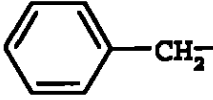
Los compuestos de la fórmula (Ia) en los R^5 es aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}) son ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (Ia) en los R^5 representa  son ejemplos particulares.

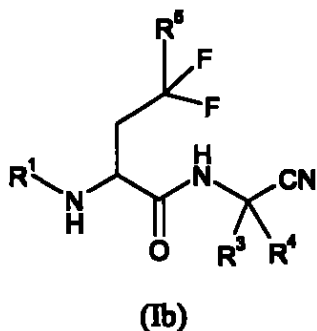
Un particular grupo de compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (Ia) en los que

R^1 es $R^{13}C(O)$ - especialmente ; R^3 es H, aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6})

especialmente ) o (C_{1-6}) (especialmente $CH_3-CH_2-CH_2-$); R^4 es

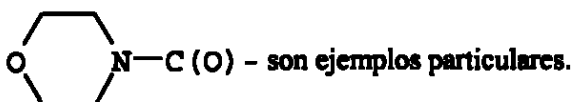
H o metilo y R^5 es aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}) especialmente .

Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (Ib):



en la que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son como se han descrito antes en esta memoria, y sus correspondientes *N*-óxidos, y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (Ib) y sus *N*-óxidos y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos.

Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^1 es $R^{13}C(O)-$ donde R^{13} es heterocicloalquilo (C_{5-12}) son ejemplos, compuestos de la formula (Ib) en la que en el cual R^1 es



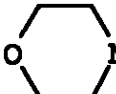
Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^3 es H, aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}) o alquilo (C_{1-6}) son ejemplos.

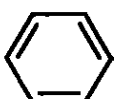
Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^3 es H,  - CH_2-CH_2- o $CH_3CH_2CH_2-$ son ejemplos particulares.

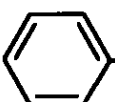
Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^4 es H o metilo son ejemplos.

Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^5 es aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}) son ejemplos.

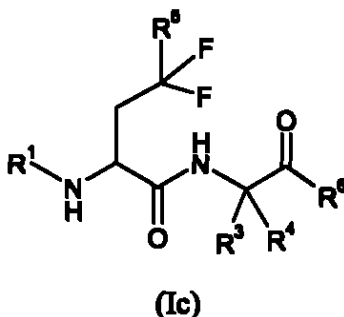
Compuestos de la formula (Ib), en los cuales R^5 representa  son ejemplos particulares.

Un grupo particular de compuestos de la presente invención son compuestos de la fórmula (Ib) en los que R^1 es $R^{13}C(O)-$ especialmente  - ; R^3 es H, aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6})

(especialmente  - CH_2-CH_2- o alquilo (C_{1-6}) (especialmente CH_3CH_2-); R^4 es H

o metilo y R^5 es aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}) (especialmente ).

Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (Ic):



Farmacología y servicio público:

Los compuestos de la invención son también inhibidores de las catepsinas K y B y, como tales, son útiles tratar enfermedades en las que la actividad de la catepsina S contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, diabetes de aparición juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del intestino irritable, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, trastornos alérgicos incluyendo pero sin limitarse a ellos, asma, y respuestas inmunes alogénicas, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, transplantes de órganos o injertos de tejidos.

La catepsina S está implicada también en trastornos que incluyen elastosis excesiva, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, enfisema), bronquiolitis, elastosis excesiva de las vías respiratorias en el asma y bronquitis, neumonías y enfermedad cardiovascular tal como ruptura de placas y ateroma. La catepsina S está implicada en la formación fibrilar y, por tanto, los inhibidores de la catepsina S se pueden utilizar en el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

Las actividades inhibidoras de la cisteína-proteasa de los compuestos de la invención se puede determinar por métodos conocidos por las personas de experiencia normal en la técnica. Se conocen ensayos adecuados *in vitro* para medir la actividad de la proteasa y la inhibición de la misma por los compuestos de ensayo. Típicamente, el ensayo mide la hidrólisis inducida por la proteasa de un sustrato con base peptídica. Detalles de ensayos para medir la actividad inhibidora de la proteasa se dan en los ejemplos 31, 32, 33, 34, *infra*.

Los compuestos de la invención son también inhibidores de las catepsinas K y B y, como tales, son útiles para tratar enfermedades en las que la actividad de las catepsinas K y B contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar el dolor, la osteoartritis, la osteoporosis o el cáncer tal como cáncer de pulmón, leucemia (células B- y T-, aguda), cáncer de ovario, sarcomas, sarcoma de kaposi, cáncer de intestino, cáncer de nódulos linfáticos, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata o cáncer de piel.

Administración y composiciones farmacéuticas:

En general, los compuestos de la presente invención serán administrados en cantidades terapéuticamente eficaces por cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la invención pueden variar desde aproximadamente 1 microgramo por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) al día hasta aproximadamente 60 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) al día, típicamente desde aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg/día}$

hasta aproximadamente 20 mg/kg/día. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente humano de 80 kg puede variar desde aproximadamente 80 µg /día hasta aproximadamente 4,8 g/día, típicamente de aproximadamente 80 µg /día a aproximadamente 1,6 g/día. En general, un experto normal en la técnica, actuando según sus conocimientos personales y la descripción de esta solicitud, será capaz de encontrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para tratar una enfermedad dada.

y sus correspondientes *N*-óxidos, y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (Ia) y sus *N*-óxidos y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos.

Para la producción de fármacos que inhiban la actividad enzimática de las catpsinas S, K, o B.

43. El uso según la reivindicación 42, para tratar el dolor, la osteoartritis, la osteoporosis o el cáncer tal como cáncer de pulmón, leucemia (células B- y T-, aguda), cáncer de ovario, sarcomas, sarcoma de kaposi, cáncer de intestino, cáncer de nódulos linfáticos, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata o cáncer de piel.

44. Un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o condición médica que implica niveles elevados de catepsina S, siendo seleccionada dicha enfermedad o condición médica de artritis, aterosclerosis, enfisema, osteoporosis, dolor, distrofia muscular, inflamación, esclerosis múltiple, enfermedad del intestino irritable, artritis reumatoide, asma, respuestas autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y bronquiolitis, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 3.

45. Un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o condición médica que implica niveles elevados de catepsina K o B, siendo seleccionada dicha enfermedad o condición médica de osteoartritis, osteoporosis o cáncer tal como cáncer de pulmón, leucemia (células B- y T-, aguda), cáncer de ovario, sarcomas, sarcoma de kaposi, cáncer de intestino, cáncer de nódulos linfáticos, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y cáncer de piel, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K o B de un compuesto según la reivindicación 3.

46. Un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o condición médica que implica niveles elevados de cisteína-proteasa, siendo seleccionada dicha enfermedad o condición médica de artritis, aterosclerosis, enfisema, osteoporosis, distrofia muscular, inflamación, invasión tumoral, glomerulonefritis, enfermedad periodontal, leucodistrofia metacromática, diabetes de aparición juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del intestino irritable, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, asma, respuestas autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y

bronquiolitis, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz inhibidora de la cisteína-proteasa de un compuesto según la reivindicación 3.

47. Un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o condición médica que implica niveles elevados de catepsina K o B, siendo seleccionada dicha enfermedad o condición médica de dolor, osteoartritis, osteoporosis o cáncer tal como cáncer de pulmón, leucemia (células B- y T-, agua), cáncer de ovario, sarcomas, sarcoma de kaposi, cáncer de intestino, cáncer de nódulos linfáticos, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y cáncer de piel, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K o B de un compuesto según la reivindicación 35.

48. Un método para tratar a un paciente que padece una enfermedad o condición médica que implica niveles elevados de cisteína-proteasa, siendo seleccionada dicha enfermedad o condición médica de dolor, osteoartritis, osteoporosis o cáncer tal como cáncer de pulmón, leucemia (células B- y T-, aguda), cáncer de ovario, sarcomas, sarcoma de kaposi, cáncer de intestino, cáncer de nódulos linfáticos, tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, y cáncer de piel, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz inhibidora de la cisteína-proteasa de un compuesto según la reivindicación 42.

49. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un paciente con niveles elevados de catepsina K, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K de un compuesto según la reivindicación 3.

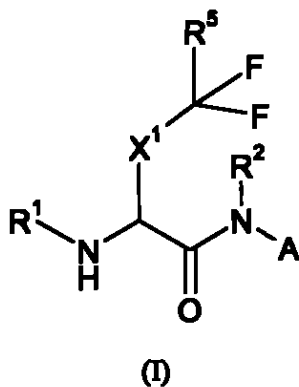
50. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un paciente con niveles elevados de catepsina K, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K de un compuesto según la reivindicación 42.

51. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina S en un paciente con niveles elevados de catepsina S, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 3.

52. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina S en un paciente con niveles elevados de catepsina S, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 35.

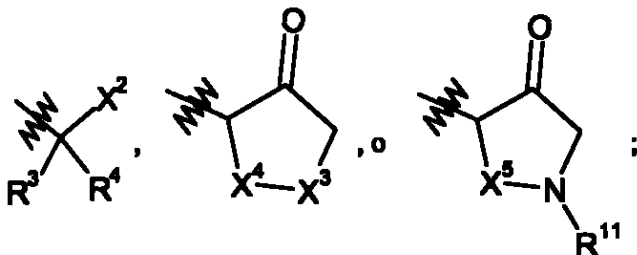
53. Un método para tratar la osteoartritis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 42.

3. Un compuesto que tiene una estructura de la fórmula (I):



en la que

A es



- X¹ es metileno, etileno o un enlace;
- X² es CN, CHO, C(O)R⁶, C(O)C(O)NR⁷R⁷, C(O)C(O)NR⁷R⁸, C(O)C(O)R¹³, C(O)C(O)OR¹³, C(O)CH₂X³R¹³;
- X³ se selecciona del grupo que consiste en O, S(O)_n, CO, CONH, NHCO, NHSO₂ y SO₂NH;
- X⁴ es CH(R¹²) o CH(R¹²)-CH₂;
- X⁵ es metileno, etileno, propileno o un enlace;
- X⁶ es un enlace o alquileno (C₁₋₂);
- R¹ es H, R¹³C(O)-, R¹³S(O)₂-, R¹³OC(O)-, R⁸R⁷NC(O)-, R⁸R⁷NS(O)₂-, R¹³S(O)₂NC(O)- o R¹³C(O)NS(O)₂-;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), heterocicloalquil (C_{5-12})-alquilo (C_{0-6}), aril (C_{6-12})-alquilo (C_{0-6}) o heteroaril (C_{5-12})-alquilo (C_{0-6});

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), heterocicloalquil (C_{5-12})-alquilo (C_{0-6}), aril (C_{6-12})-alquilo (C_{0-6}) o heteroaril (C_{5-13})-alquilo (C_{0-6}) opcionalmente sustituido con 1 a 5 radicales independientemente seleccionados de un grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), ciano, halo, alquilo (C_{1-4}) sustituido con halo, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ y $-X^6C(O)R^{10}$;

R^4 es H o alquilo (C_{1-6}); o R^3 y R^4 considerados junto con el átomo de carbono al cual ambos R^3 y R^4 están unidos, forman cicloalquilenos (C_{3-8}) o heterocicloalquilenos (C_{3-8});

R^5 es H, F, o R^5 es alquilo (C_{1-9}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), aril (C_{6-12})-alquilo (C_{0-6}), heteroaril (C_{5-13})-alquilo (C_{0-6}) cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 radicales independientemente seleccionados de un grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), ciano, halo, alquilo (C_{1-4}) sustituido con halo, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ y $-X^6C(O)R^{10}$

R^6 es arilo (C_{6-12}), heteroarilo (C_{5-13}) y alquilo (C_{1-6}) sustituido con halo; donde R^6 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 radicales independientemente seleccionados de un grupo que consiste en alquilo (C_{1-9}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), heterocicloalquil (C_{5-12})-alquilo (C_{0-6}), aril (C_{6-12})-alquilo (C_{0-6}), heteroaril (C_{5-13})-alquilo (C_{0-6}), ciano, halo, alquilo (C_{1-6}) sustituido con halo, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$, $-X^6C(O)NR^9R^9$, $-X^6OC(O)NR^9R^9$, $-X^6C(O)OR^9$, $-X^6NC(O)OR^9$, $-X^6S(O)R^{10}$, $-X^6S(O)_2R^{10}$ y $-X^6C(O)R^{10}$;

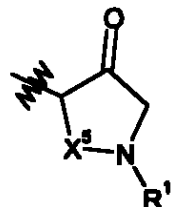
R^7 es H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), heterocicloalquil (C_{3-12})-alquilo (C_{0-6}), aril (C_{6-12})-alquilo (C_{0-6}), heteroaril (C_{5-13})-alquilo (C_{0-6}), y alquilo (C_{1-6}) sustituido con halo; donde R^7 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 radicales independientemente seleccionados de un grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), ciano, halo, alquilo (C_{1-4}) sustituido con halo, $-X^6NR^9R^9$, $-X^6OR^9$, $-X^6SR^9$,

opcionalmente sustituido con $-X^6OR^9$ donde X^6 es un enlace y R^9 es alquilo (C_{1-6}).

6. Un compuesto según las reivindicaciones 4 o 5, en el cual R^4 es H o alquilo (C_{1-6}).

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el cual X^2 es CHO, CN o $C(O)R^6$ donde R^6 es heteroarilo (C_{5-13}) opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-9}), cicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{6-12}) o heteroarilo (C_{5-13}).

8. Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual A es



9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el cual X^5 es propileno.

10. Un compuesto según las reivindicaciones 8 o 9, en el cual R^{11} es $-C(O)OR^{13}$ o $-S(O)_2R^{13}$ donde R^{13} es alquilo o arilo (C_{6-12}).

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en el cual R^1 es (i) $R^{13}C(O)-$ donde R^{13} es heterocicloalquilo (C_{5-12}); (ii) $R^{13}OC(O)-$ donde R^{13} es aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}); (iii) alquilo (C_{1-9}); o (iv) heterocicloalquilo (C_{5-12}).

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en el cual R^2 es H.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el cual R^5 es alquilo (C_{1-9}) o aril (C_{6-12})-alquilo (C_{1-6}).

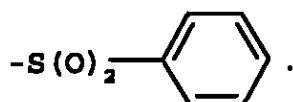
14. Un compuesto de la fórmula (Ia):

3-ilo, 5-isopropil-isoxazol-3-ilo, 5-(5-metil-isoxazol-3-il)-oxazol-2-ilo, 5-(5-metil-tien-2-il)-oxazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-tiofen-2-il-oxazol-2-ilo, 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

32. Un compuesto según la reivindicación 31, en el cual R^6 es benzoxazol-2-ilo, 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, 5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

33. Un compuesto según la reivindicación 17, en el cual R^{11} es $-C(O)OR^{13}$ o $-S(O)_2R^{13}$ donde R^{13} es alquilo o arilo (C_6-12).

34. Un compuesto según la reivindicación 28, en el cual R^{11} es $-C(O)OC(CH_3)_3$ o



35. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:

{(S)-1-[(S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-1-[(S)-1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]-propilcarbamoil]-hexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-1-[(S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{1-[1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-5-metil-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-1-[(S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamoil]-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{1-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{3,3-difluoro-1-[1-(5-isopropil-isoxazol-3-carbonil)-propilcarbamoil]-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-[1-[5-(5-metil-isoxazol-3-il)-oxazol-2-carbonil]-propilcarbamoil]-hexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-(oxazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-3,3-difluoro-4-fenil-1-[(S)-1-(5-tiofen-2-il-oxazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[(S)-1-(benzoxazol-2-carbonil)-butilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 [1-(2-benzoxazol-2-il-1-metoximetil-2-oxo-etilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenil-butil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[(S)-1-(benzoxazol-2-carbonil)-1-metil-butilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 [(S)-1-((S)-1-ciano-3-fenil-propilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenil-butil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 [(S)-1-(cianometil-carbamoil)-3,3-difluoro-4-fenil-butil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 [(S)-3,3-difluoro-1-((S)-1-formil-1-metil-butilcarbamoil)-4-fenil-butil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[1-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[1-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-4-fenil-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-3,3-difluoro-4-fenil-1-[(S)-1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-propilcarbamoil]-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 éster bencílico del ácido [(S)-1-(cianometil-carbamoil)-3,3-difluoro-4-fenil-butil]-carbámico;
 cianometil-amida del ácido (S)-4,4-difluoro-5-fenil-2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-pentanoico;
 cianometil-amida del ácido (S)-4,4-difluoro-2-isobutilamino-5-fenil-pentanoico;
 [(S)-1-((S)-1-bencenosulfonil-3-oxo-azepan-4-ilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenil-butil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 éster *terc*-butílico del ácido (S)-4-[(S)-4,4-difluoro-2-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-5-fenil-pentanoilamino]-3-oxo-azepan-1-carboxílico;
 ((S)-1-[(S)-1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-hidroxi-metil]-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[1-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 {(S)-1-[1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
 ((S)-3,3-difluoro-1-[(S)-1-[5-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil]-propilcarbamoil]-butil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-{1-[5-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil]-propilcarbamoil}-butil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-((R)-1-[5-(4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carbonil]-propilcarbamoil)-butil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

{(S)-1-[(S)-1-(benzoxazol-2-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-butil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

[(S)-1-(cianometil-carbamoil)-3,3-difluoro-hexil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-((R)-1-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-2-carbonil]-propilcarbamoil)-hexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

((S)-3,3-difluoro-1-((S)-1-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-oxazol-2-carbonil]-propilcarbamoil)-hexil)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

y sus correspondientes *N*-óxidos, y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de la fórmula (Ia) y sus *N*-óxidos y sus profármacos, y sus derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. Un método para inhibir la catepsina S en un paciente en el que la elevación de la actividad enzimática de la catepsina S contribuye a las condiciones patológicas de dicho paciente, administrando a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 2.

38. El uso de un compuesto según la reivindicación 3, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece, o está sujeto a padecer, enfermedades que se pueden mejorar por la administración del compuesto como un inhibidor de la catepsina S.

39. El uso de un compuesto según la reivindicación 35, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece, o está sujeto a padecer, enfermedades que se pueden mejorar por la administración del compuesto como un inhibidor de la catepsina S.

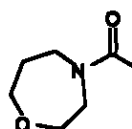
50. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un paciente con niveles elevados de catepsina K, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K de un compuesto según la reivindicación 42.

51. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina S en un paciente con niveles elevados de catepsina S, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 3.

52. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina S en un paciente con niveles elevados de catepsina S, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 35.

53. Un método para tratar la osteoartritis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 42.

54. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, 12-18, o 20-30, en el que R¹ es



55. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:

{(S)-1-[(S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-butyl}-amida del ácido perhidro-1,4-oxazepin-4-carboxílico,

{(S)-1-[(S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil}-amida de ácido perhidro-1,4-oxazepin-4-carboxílico;

{(S)-1-[(S)-1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)-propilcarbamoil]-3,3-difluoro-hexil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico,

57. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un paciente con niveles elevados de catepsina K que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina K de un compuesto según la reivindicación 55.

58. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina S en un paciente con niveles elevados de catepsina S que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina S de un compuesto según la reivindicación 55.

59. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina B en un paciente con niveles elevados de catepsina B que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina B de un compuesto según la reivindicación 55.

60. Un método para tratar la osteoartritis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 55.

61. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina B en un paciente con niveles elevados de catepsina B que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina B de un compuesto según la reivindicación 3.

62. Un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina B en un paciente con niveles elevados de catepsina B que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz inhibidora de la catepsina B de un compuesto según la reivindicación 42.