

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125263- -00009-0000

Fecha: 2013-05-14 15:57:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Expediente : 08.125.263

TITULAR : SANOFI AVENTIS

Asunto : CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **SANOFI AVENTIS**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** oportuna al Oficio No. **23651**, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD

Con el fin de superar las objeciones que por claridad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por cinco (5) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

1. El alcance de la nueva reivindicación independiente 1 ha sido limitado a la antigua reivindicación 4, con el cual se restringe la solicitud a una razonable generalización de los compuestos que han que se encuentran debidamente soportados en la descripción. Conforme lo anterior, las antiguas reivindicaciones 2 y 3 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.
2. "Z" ha sido reemplazado por -N(R26)-(C(R24)(R25)m-CN. Adicionalmente, pongo de presente que las definiciones de Z, m y R24-R26 están descritas en el texto de la patente tal y como fue presentado.

3. Los solvatos e hidratos han sido eliminados del alcance de las nuevas reivindicaciones 1 y 4 (antiguas reivindicaciones 1 y 7).
4. Los errores de digitación y nomenclatura han sido corregidos conforme las sugerencias del señor examinador.
5. Finalmente, respetuosamente pongo de presente que la "expresión enantiómeros puro" es clara y cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia técnica entendería su alcance y significado.

En este sentido, nótese por demás que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario aclaran y limitan la misma, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. Así, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos del artículo 34 de la D.486.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad planteó su Despacho, puesto que los compuestos reivindicados son acorde a lo sustentado por el contenido de la descripción, de conformidad con los lineamientos de los artículos 30 de la D. 486.

NIVEL INVENTIVO

El Despacho considera que los documentos **D1** y **D3** afectan el nivel inventivo de los compuestos de la solicitud en estudio.

Establece el artículo 18:

"Art. 18

Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

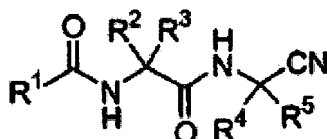
En este sentido, el instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio¹, establece:

*"Si un compuesto tiene estructura similar a un compuesto conocido y su efecto es sorprendente, se considera inventivo"*²

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 y los conceptos expuestos por el instructivo procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de **D1** y **D3**, por cuanto las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto técnico sorprendente.

El problema técnico de la invención de mi representada es proporcionar nuevos inhibidores para los receptores de catepsina, problema que se resuelve con los compuestos de efecto sorprendente de la presente invención, tal y como se evidencia en la página 104, Tabla 2 de la descripción como fue presentada originalmente.

En este sentido reitero que **D1** considerado el estado del arte más cercano, describe derivados de cianometil inhibidores de la proteasa cisteína de la siguiente fórmula:



Así bien, los compuestos de la presente invención difieren de aquellos revelados en **D1** en los siguientes aspectos técnicos: (i) Los compuestos de mi

mandante comprenden un grupo , el cual según las enseñanzas de **D1**

¹ Superintendencia de Industria y Comercio "Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad", Bogotá D.C., Febrero 8, 2012.

² Íbidem, Pág. 85.

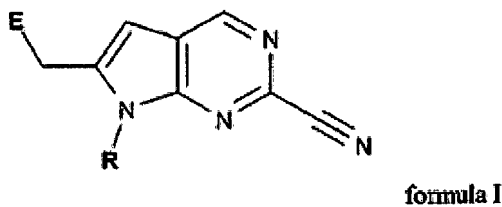
no es permitido conforme con la definición de R1; y (ii) R2 es un grupo difluoro alquileo.

En este sentido, respetuosamente insisto que sin un entendimiento muy detallado de la relación estructura-actividad de una clase particular de compuestos, no es posible predecir cuál será el resultado en términos de actividad de un compuesto farmacéutico activo conocido modificado, sin importar la cercanía estructural del compuesto modificado con relación al compuesto activo conocido.

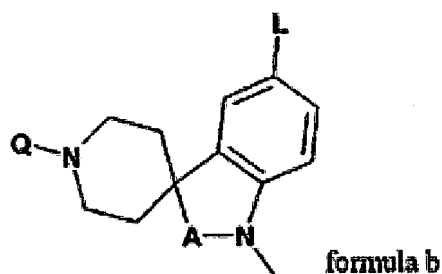
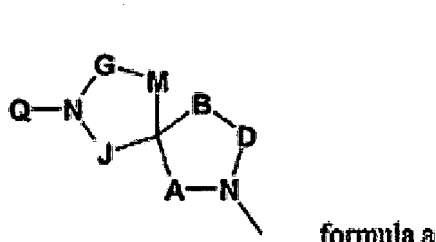
En el presente caso, se observa que un entendimiento detallado de dicha relación estructura-actividad de los compuestos reivindicados no pudo haber sido derivado simplemente del estudio de **D1** y **D3**. Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, partiendo de las anterioridades citadas no habría esperado que los compuestos modificados, aquí reivindicados, presentarán una buena actividad inhibidora de los receptores de catepsina.

Así entonces, **D1** no siguiere como modificar las definiciones de R1 y R2 por aquellos radicales reivindicados en los compuestos de la fórmula (Ia) de la presente invención, para obtener ligandos receptores de catepsina. En efecto, como se muestra en la página 18, Tabla 1 a página 35 de **D1**, cuando R2 presenta una sustitución di-fluor, está solo es en el grupo fenilo o bencilo pero no en el grupo alquilo y cuando R1 puede ser dos anillos, ellos están separados por un enlace covalente.

D3 describe los compuestos de la siguiente fórmula:



En donde E es un radical de fórmula a o fórmula b



La fórmula de los compuestos divulgados en dicha anterioridad se aleja de la fórmula la de los compuestos reivindicados en la presente invención. Los compuestos reivindicados por mi mandante difieren de aquellos revelados en **D3** en los siguientes aspectos técnicos: Los grupos / radicales químicos entre el sustituyente ciano y el espiro biciclo son diferentes. En dicha anterioridad, hay un grupo $-\text{CH}_2-$ pirrolopirimidina, mientras que en la presente invención, hay un grupo $-\text{X}-\text{Y}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{R}27)\text{F}_2-\text{CO}-\text{NR}26-\text{C}(\text{R}24)(\text{R}25)-$. X es un enlace covalente o $-\text{N}(\text{R}7)-$ en donde R7 es un átomo de hidrógeno o $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ alquilo y Y es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O}_2)-$, por lo tanto, no se puede formar un CH_2 como se describe en **D3**. Las definiciones de R24 a R27 no incluyen un ciclo como pirrolopirimidina.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no habría obtenido los compuestos reivindicados por mi mandante basado en las enseñanzas de **D3** de forma obvia o evidente.

Por consiguiente, toda vez que no existe sugerencia en **D1** o **D3** con respecto a las modificaciones de los compuestos aquí reivindicados y que dicha modificación permite obtener una mejora en la actividad de los compuestos como inhibidores de los receptores de catepsina; se puede concluir, que **D1** y **D3** (solos o en combinación) no anticipan la materia de la presente invención y por lo tanto no afectan el nivel inventivo de la misma.

ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por cinco (5) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa a la Sr. Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y,

de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



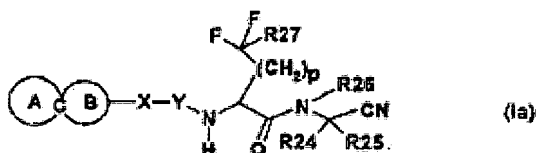
MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. 73583 del C.S./de la J.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula la



y/ o todas las formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula la y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o sales fisiológicamente toleradas del compuesto de la fórmula la, en donde

el radical es un compuesto espiro,

Los sub anillos y son cada uno de manera independiente seleccionados del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,3-dihidroisobenzofuran, 2,3-dihidroisoxazola, 2,5-dihidroisoxazola, 4,5-dihidroisoxazola, 1,3-dioxano, dioxolano, 1,3-dioxolano, imidazolidina, indano, morfolina, 1,3-oxazinano, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofuran, y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y en el cual los dos sub anillos son cada uno no sustituidos o de manera independiente, de acuerdo con el tamaño del anillo, -mono, -di, o -tri sustituido por R4

R4 es =O, =S, -(C₀-C₃)-alquilenio-C(O)-O-R10, -(C₀-C₃)-alquilenio-N(R21)-R22, -(C₀-C₃)-alquilenio-NH-C(O)-R21, -(C₀-C₄)-alquilenio-(C₃-C₆)-cicloalquilo-R23, -(C₀-C₃)-alquilenio-O-R10, -(C₀-C₄)-alquilenio-fenilo, en donde fenilo es no sustituido o de manera independiente -mono, -di, o -tri - sustituido por R8, o -(C₀-C₄)-alquilo en donde el alquilo es mono, -di, o -tri - sustituido de manera independiente por R9,

R8 es flúor, cloro, bromo, -O-(C₁-C₃)-fluoroalquilo o -O-(C₁-C₄)-alquilo,

R9 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, CF₃, C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22,

-N(R21)-R22, -(C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₀-C₃)-alquilenio-O-R10, -Si-(CH₃)₃.

-N(R10)-S(O)_u-R10 en donde u es el entero 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10 en donde r es el entero 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20 en donde v es el entero 1 o 2, -C(O)-R10,

-(C₁-C₈)-alquilo, -(C₁-C₈)-alcoxi, fenilo, feniloxi-, -(C₁-C₃)-fluoroalquilo, -O-R19,

-NH-C(O)-NH-R10, -(C₀-C₄)-alquilo-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-R12,

-NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -(C₀-C₄)-alquilo-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10 o -O-CF₃.

R10 y R20 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o -(C₁-C₆)-alquilo

R11 y R19 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o -(C₁-C₆)-alquilo

R12 es $-(C_1-C_6)$ -alquilo, $-(C_1-C_6)$ -alquilo-OH, $-(C_1-C_6)$ -alquilo-O- (C_1-C_6) -alquilo, $-(C_3-C_8)$ -cicloalquilo, $-(C_1-C_6)$ -alquilo-O- (C_1-C_8) -alquilo- (C_3-C_8) -cicloalquilo, $-(C_1-C_6)$ -alquilo- (C_3-C_8) -cicloalquilo, en donde el radical ciclo alquilo, es no sustituido o de manera independiente –mono, -di, o -tri - sustituido por -OH, -O- (C_1-C_4) -alquilo o R10,

R21 y R22 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o $-(C_1-C_6)$ -alquilo, -O-R12, $-(C_0-C_6)$ -alquilenos- (C_3-C_8) -cicloalquilo, -SOt-R10 en donde t es el entero 1 o 2 o $-(C_1-C_3)$ -fluoroalquilo,

R23 es un átomo de hidrógeno OH o -O- (C_1-C_4) -alquilo,

X es un enlace covalente o -N(R7)- en donde

R7 es un átomo de hidrógeno o $-(C_1-C_4)$ -alquilo,

Y es -C(O)- o -S(O₂)-,

P es el entero 1 o 2

R26 es un átomo de hidrógeno

R27 es un átomo de hidrógeno, $-(C_0-C_4)$ -alquilenos- (C_3-C_6) -cicloalquilo, $-(C_1-C_6)$ -alquilo, $-(C_0-C_2)$ -alquilenos-fenil en donde fenil es no sustituido o sustituido por halógeno, $-(C_1-C_6)$ -alquilo, -O- (C_1-C_3) -fluoroalquilo o -O- (C_1-C_6) -alquilo, o $-(C_0-C_2)$ -alquilenos-piridilo,

R24 y R25 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno, $-(C_1-C_4)$ -alquilo o $-(C_0-C_4)$ -alquilenos- (C_3-C_6) -cicloalquilo

R24 y R25, juntos con el átomo de carbón o al que están enlazados, forman un anillo ciclo alquilo el cual es seleccionado del grupo de ciclo propil, ciclo butil, ciclo pentil y ciclo hexil, y es no sustituido o –mono, -di, o -tri – sustituido de manera independiente por R10 o flúor,

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, forman un radical heterociclo alquilo de tres a seis miembros seleccionado del grupo de aziridina, azetidina, diazetidina, diaziridina, hexohidropiridazina, hexohidropirimidina, imidazolidina, morfolina, oxdiazinano, oxadiazolidina, oxatiano, oxatiolano, oxazetidina, oxazolidina, oxetano, oxirano, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrazinano, tiadiazolidina, tiazetidina, tiaziridina, tiazolidina, tietano, tiirano, tiomorfolina, triazetidina, triazinano o triazolidina la cual es no sustituido o –mono, -di, o -tri - sustituido de manera independiente por R10 o flúor.

2. Un compuesto de la fórmula la como es reivindicó en la reivindicación 1 en

donde el sub anillo  es seleccionado de grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,3-dihidroisobenzofuran, 1,3-dioxano, 1,3-

dioxolano, imidazolidina, indano, morfolina, 1,3-oxazinano, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofuran, y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

el sub anillo  es seleccionado del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolina, oxazolidina, piperidina, y pirrolidina y en el cual los dos sub anillos son no sustituidos o de manera independiente, de acuerdo con el tamaño del anillo, -mono, -di, o -tri – sustituido por R4 en donde, R4 es -O-(C₁-C₄)-alquilo, =O, -(C₀-C₄)-alquileo-(C₃-C₆)-cicloalquilo, -(C₁-C₄)-alquilo o -(C₀-C₄)-alquileo-fenil, en donde fenil es no sustituido o sustituido por F, Cl, Br o -O-(C₁-C₄)-alquilo,

X es un enlace covalente o -NH-,

Y es -C(O)- o -S(O₂)-,

P es el entero 1,

R27 es un átomo de hidrógeno, -(C₁-C₆)-alquilo, 4-F-bencilo o bencilo,

R26 es un átomo de hidrógeno,

R24 y R25 son el mismo o diferentes y son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados forman un radical ciclopropilo o ciclobutilo o

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados forman un anillo de piperidina el cual está no sustituido o sustituido por -(C₁-C₄)-alquilo.

3. Un compuesto de la fórmula la como es reivindicado en una o mas de la reivindicaciones 1 a 2 el cual es el compuesto

N-[(S)-1-{1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3- difluorobutilo]-3-azaspiro[5.5] undecano- 3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3- difluorobutilo] -8-axaspiro[4.5] decano -8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3- difluorobutilo] 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5] decano -8 -carboxamida.

N[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3.3- difluorobutilo] -2-azaspiro[5.5] undecano-2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorohexilo] -8- azaspiro[4.5] decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilecarbamoil) -3,3-difluorohexilo]-3-azaspiro[5.5] undecano-3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilo]-2-(4-metoxifenilo)-1-oxo-2,8-diazaspiro [4.5] decano -8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilo] -4-oxo-1 fenilo -1, 3, 8 tri-Azaspiro [4.5] decano -8- carboxamida,

N [(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3- difluorobutilo]- 1,5-dioxa -9 -aza -espiro [4.5] undecano -9 -carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutilo] -1 -oxo -2,8-Diazaspiro [4.5] decano -8 -carboxamida,

N - [(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3 -difluorobutilo] 2-metil - 1-oxo -2,8 - Diazaspiro [4.5] decano -8 -carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutilo] 3,3-dimetilo -1-oxa-5,9-Diazaspiro [4.5] undecano-9-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)- 3,3-difluoro- 4- fenilbutil] -8-Azaspiro [4.5] decano -8- carboxamida.

N-[(S)- 1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilo)-2,4-dioxo-1,3,8-Triazaspiro [4.5] decano-8- carboxamida.

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutilo)-2-azaspiro[4.4]nonano-2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil) -3,3- difluorobutil)-2-benzil- 1- oxo -2,8-Diazaspiro [4.5] decano-3-carboxamida

N-[(S)-1-(1 -cianociclopropilcarbamoil) -3,3- difluorobutil]-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5] decano -8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3- metil butil] -1,4- dioxaspiro [4.5] decano-8- Carboxamida

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutil] -3-fenil- 1.5-dioxa-9-Azaspiro [5.5] undecano-9-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) ciclohexilo] -8-azaspiro [4.5] decano -8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil)- ciclo hexil metil -8- azaspiro [4.5] decano- 8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil)3,3-difluoro butilo]-9-butilo-3,9-Diazaspiro [5.5]undecano- 3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutilo]-9-ciclopropilo -3,9-Diazaspiro [5.5] undecano -3- carboxamida

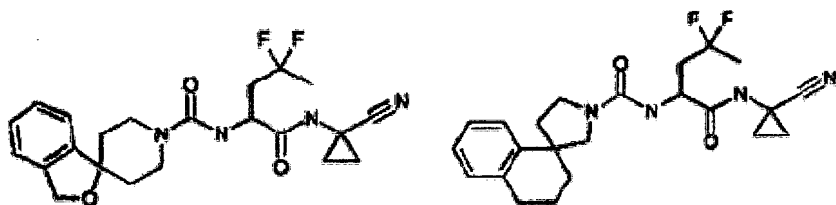
N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3-metil butilo] espiro [2.3] hexano-1-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluoro -4-fenilbutil]-8-azaspiro[4.5]decano -8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutil] espiro [2.3] hexano-1-carboxamida,

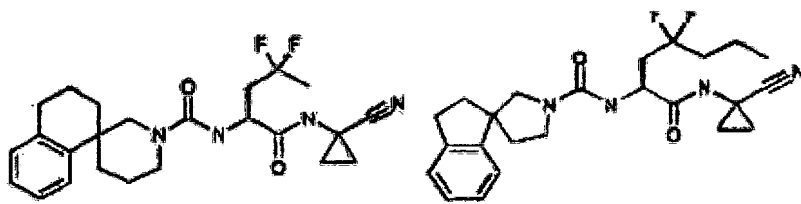
N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluoro butilo]-2,2- dimetilo-1-oxa-8-azaspiro[4.5] decano -8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3,3-difluorobutil]-2-azaspiro [4.5] decano -2- Carboxamida



N-[(S)-1-(1- cianociclopropil - carbamoil) 3,3-difluorobutil]-1 -oxa-4-Azaspiro [4.5] decano -4- carboxamida,

N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-[3-(1,4-dioxaspiro [4.5] dec -8-il) -ureido]-4,4-Difluoropentoxida



N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3.3-difluorobutil] -7 -cicloropilo-2, 7-diazaspiro[3.5] nonano-2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil 3.3-difluoro-butil)-2- cicloropilo -2, 7-diazaspiro[3.5] nonano-7 -carboxamida

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3, 3-difluorobutil]-2-propil-2, 7-diazaspiro[3.5] nonano-7 -carboxamida,

N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-(8-azaspiro [4.5] decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3,3-difluorobutil]-4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5] undecano -9- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3- difluorobutilo] -9- ciclopropil-1 -oxa-4,9-diazaspiro[5.5] undecano -4- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3.3-difluorobutilo] -2-ciclopropil metilo - 3 -oxo 2.8-diazaspiro[4.5] decano- 8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3,3-difluorohexilo]-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-2,8 -diazaspiro[4.5] decano-8- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3,3- difluorohexilo] 2-(4-metoxifenil)-2,8-diazaspiro[4.5] decano -8 -carboxamida.

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) 3,3-difluorohexilo] -2-ciclopropilo-2,7-Diazaspiro [3.5] nonano-7 -carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil)) -3.3-difluorohexilo]-2-ciclopropilo-2,8-diazaspiro[4.5] decano-8 - carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3- difluorohexilo] -9- ciclopropilo -3,9-diazaspiro [4.5] undecano-3- carboxamida

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3- difluoro hexilo]-7-ciclopropil -2,7 -diazaspiro[3.5]nonano.2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3- difluorohexilo]-7 -propilo -2, 7-diazaspiro [3.5] nonano -2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro -4-fenilbutilo]-9-ciclopropilo-3,9-Diazaspiro [5.5] undecano -3- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro-4-fenilbutilo]-2 -ciclopropilo- 2,7-diazaspiro [3.5] nonano -7 -carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro -4-fenilbutilo]-]-2-propilo-2,7-diazaspiro[3.5] nonano- 7-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro -4-fenilbutilo]- 7 ciclopropilo- 2,7-diazaspiro[3.5] nonano- 2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluorobutilo]- 6 -azaspiro[2.5] octano- 6-carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclo metil carbamoil) -3.3-difluoro butilo]- 6 azaspiro [2.5] octano- 8-calboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro hexilo]- 6 -azaspiro[2.5] octano- 6-calboxamida,

N-[(S)-1-(4-ciano-1-metilpiperidin -4-ilcarbamoil) 3,3-difluorobutilo] -6-azaspiro[2.5] octano -6- carboxamida,

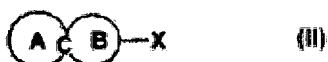
N-[(S)-1-(4-ciano-1-metilpiperidin -4-ilcarbamoil) 3,3-difluoro hexilo] -6-azaspiro[2.5] octano -6- carboxamida,

N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoropentilo] o

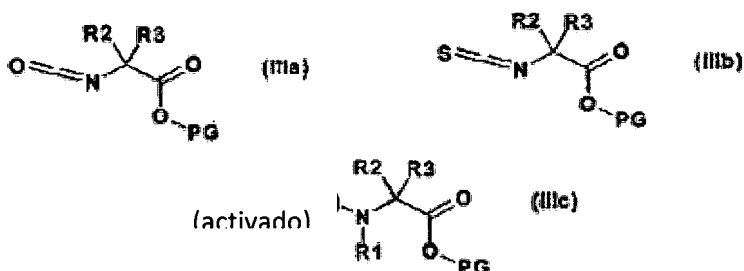
N-[(S)-1-(1- cianociclopropilcarbamoil) -3.3-difluoro -4-fenilbutilo]-]-6-azaspiro[2.5] octano- 6-carboxamida,

4. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula la y/o una forma estereoisomérica del compuesto de la fórmula la y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula la y/o un N-oxido del compuesto de la fórmula la como es reivindicado en una o mas de la reivindicaciones 1 a 4, la cual comprende

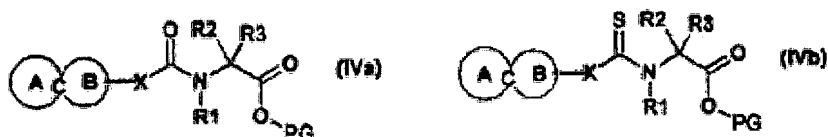
a) Reaccionar un compuesto de la fórmula II



En donde A y B son cada uno son como está definido en el compuesto de la fórmula la con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o IIIc



En donde X, R1, R2 y R3 son cada uno como está definido en el compuesto de la fórmula la, PG es un grupo éster protector y "activado" significa que la amina está presente en su forma activada, por ejemplo como un compuesto clorocarbonilo, para dar un compuesto de la fórmula IVa o IVb

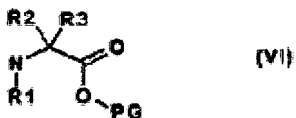


Y reaccionar el compuesto resultante de la fórmula IVa o IVb, después de convertir el éster en ácido carboxílico, con $-N(R_{26})-(C(R_{24})(R_{25}))_m-CN$ para dar el compuesto de la fórmula la, o

b) Reaccionar el compuesto de la fórmula Va o Vb en donde A, B, X y Y son cada uno como está definido en el compuesto de la fórmula la



Con el compuesto de la fórmula VI en donde R1, R2 y R3 son cada uno como está definido en el compuesto de la fórmula la y PG es un grupo éster protector

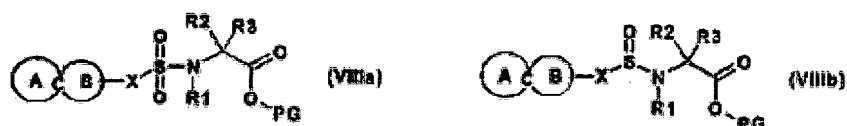


Para dar un compuesto de la fórmula IVa o IVb, y reaccionar el compuesto resultante de la fórmula IVa o IVb, después convertir el grupo éster protector en un ácido carboxílico, con $-N(R_{26})-(C(R_{24})(R_{25}))_m-CN$ para dar el compuesto de la fórmula la o

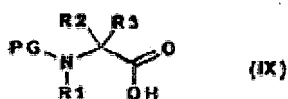
c) Reaccionar el compuesto de la fórmula VIIa o VIIb en donde A, B y X son cada uno como está definido en el compuesto de la fórmula la



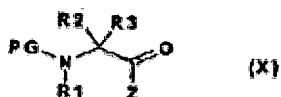
Con un compuesto de la fórmula VI



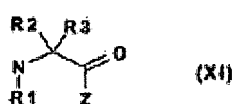
Para dar un compuesto de la fórmula VIIIa o VIIIb y reaccionar el compuesto resultante de la fórmula VIIIa o VIIIb, después convirtiendo el éster al correspondiente ácido carboxílico, con $-N(R_{26})-(C(R_{24})(R_{25})_m-CN$ para dar el compuesto de la fórmula Ia, o
d) Reaccionar el compuesto de la fórmula IX



Con una amina $-N(R_{26})-(C(R_{24})(R_{25})_m-CN$ para dar un compuesto de la fórmula X



Y luego convirtiendo el compuesto X así obtenido en un grupo protector eliminación para dar un compuesto de fórmula XI



Y luego reaccionar este compuesto XI con un compuesto Va o Vb, como está detallado bajo el literal b), para dar el compuesto de la fórmula Ia, o

e) separar el compuesto de la fórmula Ia preparada por los procesos a), b), c), o d) o por un precursor adecuado de la fórmula Ia, la cual, debido a su estructura química, ocurre en formas enantiomérica o diastereomérica, dentro de puros enantiómeros o diastereómeros por la formación de sal con sales enantiomericamente puras o bases, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medios de compuestos quirales enantiomericamente puros tales como amino ácidos, separando el diastereomero así obtenido, y eliminado los grupos quirales auxiliares, o

f) ya sea aislar el compuesto de la fórmula Ia preparado por el proceso a), b), c) o d) en forma libre o liberándolo de las sales fisiológicamente incompatibles o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convirtiéndolo en sales fisiológicamente aceptables, o

g) convertir el compuesto de la fórmula Ia preparada por los procesos a), b), c) o d) o un precursor adecuado de la fórmula Ia, el cual debido a su estructura química es capaz de formar un N-óxido o, en el caso de la presencia de un N-óxido, convertirlo en una amina libre o la sal de una amina.

5. Composición caracterizada por un compuesto de la fórmula Ia de acuerdo con una o mas de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un portador farmacéuticamente aceptable y fisiológicamente compatible, un aditivo y/u otros ingredientes activos y/o excipientes.