SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00010-0000
Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4
No. 13-132882- -00000-0000
Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

Industria y Co

SUPERINTEN

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

PATENTE DE INVENCIÓN PCT

EXPEDIENTE: 08 125263 A

TITULO: NITRILOS ESPIROCICLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA

CLASIFICACIÓN: C07D 211/66 C07C 237/24 A61K 31/438 A61P 19/00

SOLICITANTE: SANOFI - AVENTIS

DOMICILIO: PARIS, FRANCIA

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 30 de mayo de 2013

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4
No. 13-132882- -00000-0000
Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-125263- -00010-0000
Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 128

DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del Solicitante

☐ **Persona Natural** ☒ **Persona Jurídica**

SANOFI-AVENTIS
Nombre o denominación / Nombre o razón social l

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Número _____

Dirección del Representante	Dirección del titular	Ciudad
	174 avenue de France, 75013	**París**
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

PATIÑO BONNET MAURICIO	**11.342.699**	**73583**
Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección y Domicilio	Dirección del Titular	Ciudad
Carrera 9 Número 74 – 08 Oficina 403 Bogotá D.C., Colombia	**174 avenue de France, 75013**	**París**
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
patmarks@prietocarrizosa.com	**3268610**	**3268600**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación. _____

4. Datos del tramite

CONVERSION	DIVISION	FUSIÓN
Expediente No. De: A:	Expediente No. 08 125263 No de Divisionales 1	Expediente No. Expediente No.

5. Comprobante de pago No. 13-0052125 **Fecha:** 29 de mayo de 2013

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma (s)

MAURICIO PATIÑO BONNET
Nombre y Apellidos

Firma

11.342.699
C.C.:

73583
Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0052125

Bogotá D.C., Mayo 29 de 2013 - 15:22:10

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A. NI 800.240.450

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	524735201	29/05/2013	845.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: SANOFI AVENTIS

Divisional de una solicitud de patente Ref. 75800/1

$ 450.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4

No. 13-132882- -00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-125263- -00010-0000

Fecha: 2013-05-30 16:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 128

PRIETO, CARRIZOSA & PATIÑO
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY

The undersigned Edith GOURTAY, acting on behalf of and representing sanofi-aventis domiciled in 174 avenue de France, 75013 Paris, France hereby appoint(s) **MAURICIO PATIÑO, LUIS PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** and **MARTÍN CARRIZOSA** domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorneys with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize them to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 8th day of November of 2005

Signature: _____

Name and Title: Edith Gourtay – Trademark Lawyer

Me Dominique PERINNE,
Notaire à Paris (8e),
4, [illegible],
Certifie la signature ...
apposée ... ci-contre
de Mme Edith GOURTAY
Le 04/11/2005

Dominique PERINNE, Notaire associé à Paris
COUR D'APPEL

PRIETO, CARRIZOSA & PATIÑO
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER

Yo (nosotros) _____, obrando en nombre propio y representación de _____, con domicilio en _____, nombro(amos) a **MAURICIO PATIÑO, LUIS PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** y **MARTÍN CARRIZOSA** con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

CERTIFICACIÓN SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

NOTARIAL CERTIFICATE:

I am _____, a Notary Public in Paris, France, Certify that:

on the , Before me personally appeared Edith GOURTAY to me know and known to me to be the person who executed the foregoing instrument as Trademark Lawyer of sanofi-aventis

I further certify that Mrs. Edith GOURTAY is duly authorized to execute the foregoing instrument in the name of said corporation and that the purposes for which said instrument is granted are within the scope of the objects or activities of the said corporation.

The foregoing is based on the (name of the document that certify the empowerment of Mrs. Edith GOURTAY) dated (_____) which I have seen on (_____).

ATTESTATION NOTARIALE

Je soussigné, Dominique PERINNE, notaire à Paris, FRANCE certifie que :

Le , par devant-moi s'est présentée en personne Edith GOURTAY que je connais et qui est à ma connaissance le signataire du document qui précède, agissant en qualité d'avocat spécialisé dans les marques de fabrique de Sanofi-Aventis

Je certifie en outre que Mme Edith GOURTAY est dûment habilitée à signer le document qui précède au nom de ladite société et que l'objet pour lequel ledit document est octroyé correspond aux objectifs ou activités de ladite société.

Le document qui précède est fondé sur (nom du document attestant les pouvoirs de Mme Edith Courtay) la SUBDELEGATION DE POUVOIRS (Convention de La Haye du 5 Octobre) en date du (1er/9/2004) dont j'ai ~~eu~~ connaissance ~~le~~ (_____).

le 14/11/2005.

Dominique PERINNE, Notaire associé COUR D'APPEL ★ PARIS ★

1. - République Française
2. - a été [illegible]
- agissant [illegible]
- [illegible]
- à Paris, le
- Pour le Procureur Gl près la Cour d'A[illegible]

5

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR PERINNE

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO

4 SELLO DE LA NOTARIA

CERTIFICADO

5 EN PARIS EL 15/11/2005

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO **166767**

FIRMADO.

6

M* DOMINIQUE PERINNE. NOTARIO DE PARIS (8), 4. RUE DE BERRI,

CERTIFICA QUE LA FIRMA PUESTA EN EL DOCUMENTO ANTERIORMENTE

ES CORRECTA Y VERDADERA. MAYO 14, 2005.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1 REPUBLICA FRANCESA

LA PRESENTE ACTA PUBLICA

2 HA SIDO FIRMADA POR PERINNE

3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO

4 SELLO DE LA NOTARIA

CERTIFICADO

5 EN PARIS EL 11/11/2005

7 POR EL PROCURADOR GENERAL ANTE LA CORTE DE APELACIONES

8 BAJO EL NÚMERO **166768**

FIRMADO,

Nitrilos espirocíclicos como inhibidores de proteasa

La invención se refiere a compuestos espiránicos carbo y heterocíclicos sustituidos de fórmula I que inhiben tiol-proteasas, a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

Las enzimas proteolíticas conocidas como proteasas y peptidasas son enzimas muy importantes que componen hasta aproximadamente 2% de los genes en el organismo humano, microorganismos patógenos y también otras formas de vida. Su importancia particular es que influyen en muchos procesos fisiológicos con una función importante en la activación, síntesis o degradación de otras proteínas. Esto inevitablemente da lugar a una función reguladora crucial que empieza en la concepción, nacimiento, crecimiento, maduración, envejecimiento, enfermedades hasta la muerte.

El equilibrio de los diferentes procesos tiene una importancia crucial para la vida y la supervivencia del organismo. Cuando hay un desequilibrio de los procesos catalizados por proteasas como resultado de factores endógenos o exógenos tales como la predisposición genética o factores medioambientales, se puede producir una alteración masiva del proceso de desarrollo normal, trastornos de la salud crónicos de agudos a graves hasta e incluyendo enfermedades potencialmente mortales.

Igualmente, las proteasas son esenciales y responsables en los procesos de replicación y transmisión de organismos víricos, bacterianos y otros parásitos, que son responsables, por ejemplo, de trastornos de infección, e igualmente esenciales, por supuesto, en todos los otros procesos fisiológicos y fisiopatológicos en el reino vegetal y animal.

Debido a esta gran importancia general para nuestra salud, ya se han desarrollado una multitud de inhibidores de proteasas, que están en el mercado o están en etapas de desarrollo: no solo como medicamentos, si no también como diagnósticos, vacunas o complementos alimentarios.

Se distingue entre 5 clases de enzimas proteolíticas, divididas según los radicales catalíticamente activos importantes para la hidrólisis enzimática: aspartil-proteasas, serina-proteasas, cisteína-proteasas, metaloproteasas y treonina-proteasas. Los inhibidores de todas estas clases son objeto de estudios exhaustivos en un campo amplio para el control de diferentes tipos de trastornos. Hay varios inhibidores de proteasa en el mercado muy eficaces, por ejemplo inhibidores de ACE, inhibidores de proteasa de VIH-1, y también inhibidores de trombina y elastasa, seguido de un gran

número de inhibidores en fases clínicas. Se puede encontrar un resumen, por ejemplo, en *Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 1, No. 1, p. 71-104.

Las cisteína-(tiol)-proteasas se dividen en tres clases principales: proteasas de tipo papaína, tipo ICE (caspasas) y de picornavirus. Desde el punto de vista del mecanismo, la hidrólisis del enlace amida se produce de una forma similar a la del caso de la clase de las serina-proteasas, por un ataque del anión tiolato al carbono carbonílico y formación de un estado de transición tetraédrico. Los representantes más destacados de la superfamilia de la papaína, como grupo más grande y más importante de las tiol proteasas, son las catepsinas que tienen una amplia distribución natural en diferentes tejidos y a las que se atribuye una función importante en procesos tanto fisiológicos normales como patológicos. Hay que hacer un énfasis particular en la degradación intracelular de proteínas y en los procesos de remodelación. Por consiguiente, se atribuye importancia a la cisteína-catepsinas en los siguientes tipos de trastornos generales: trastornos musculoesqueléticos, en particular trastornos de degradación ósea, trastornos inflamatorios, en particular artritis, trastornos ateroscleróticos, enfisemas, distrofias, cánceres, trastornos del aparato periodontal, trastornos infecciosos (infecciones víricas, parasitarias y bacterianas), trastornos neurodegenerativos, trastornos del sistema inmunitario, isquemias, leucodistrofias, glomerulonefritis. Según la naturaleza de las proteasas, las propiedades patógenas son ejercidas especialmente por tres mecanismos de alto nivel: la degradación del tejido (conjuntivo), que inicia muchos tipos de síntomas y también otros procesos, la generación de proteínas patógenas o bioactivas y péptidos que ejercen ellos mismos su acción directamente o en cascadas de señales, y procesamiento de antígeno, por ejemplo la presentación de péptidos de antígenos en la superficie celular, que finalmente inician una respuesta inmunitaria.

Los representantes conocidos de las cisteína-catepsinas son en particular la catepsina B, H, K, L, F, V, W, X, O, C y S (A.J. Barrett; N.D. Rawlings; J.F. Woessner; ed.; *Handbook of Proteolytic Enzymes*, 2ª. ed., 2004; Publisher: Elsevier, London).

La catepsina F se encontró por primera vez en macrófagos y está implicada en el procesamiento de antígenos. Debido a la aparición en los macrófagos de pulmón estimulados, se ha postulado una función importante en los trastornos inflamatorios de las vías respiratorias.

La catepsina L está implicada en la proteolisis de lisosomas normal, pero también en diferentes enfermedades tales como la metástasis de melanoma.

La catepsina S tiene una función importante en muchos procesos que son

importantes en el contexto de la presentación de antígeno y por lo tanto están presentes a un nivel mayor en las células presentadoras de antígeno. A este respecto, los inhibidores de catepsina S posiblemente son agentes activos en la prevención, inhibición o tratamiento de trastornos inmunitarios o autoinmunitarios. Además, la catepsina S también es secretada por varias células presentadoras de antígeno y por lo tanto tienen una función en las interacciones con la matriz extracelular que igualmente tienen una importancia crucial en muchos procesos patológicos. Aquí se hace énfasis en los diferentes trastornos (auto)inmunitarios e inflamatorios; en particular la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, diabetes juvenil, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, enfermedad de Graves, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico, EII, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto, EM, ELA, trastornos alérgicos tales como asma, respuestas inmunitarias alogénicas tales como reacciones de rechazo en trasplantes de órganos o injertos de tejido. Además, la catepsina S está relacionada con la EPOC (tal como el enfisema), bronquiolitis, elastolisis con paso respiratorio excesivo en el asma y la bronquitis, neumonitis, y también con las enfermedades cardiovasculares tales como las rupturas de placa y aterómeros y también la endometriosis y el dolor neuropático crónico. La catepsina S también está relacionada con trastornos fibrilares y por lo tanto posiblemente se puedan usar inhibidores para el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

Se encuentran niveles elevados de catepsina B y las correspondientes distribuciones en diferentes tumores, y por lo tanto se atribuye a la catepsina B una función en la invasión de tumor y metástasis. La actividad potenciada de la catepsina B también se encuentra en la artritis reumatoide, osteoartritis, pancreatitis aguda, trastornos inflamatorios de las vías respiratorias, pneumocistis carinii y trastornos óseos y de las articulaciones. Se ha detectado un aumento significativo en los niveles de catepsina B sinovial en modelos de osteoartritis. Se puede encontrar una revisión de la sobreexpresión independiente de citoquina e importancia para la osteoartritis en A. Baici et al., *Seminars in Arpenfigoritis and Rheumatism*, 34, 6, Suppl. 2, 24-28 (2005).

La expresión de la catepsina K es particularmente notable (pero no exclusiva) en los osteoclastos (por ejemplo, D. Brömme et al., *J. Biol. Chem.* 271, 2126-32 (1996)) y representa aproximadamente 98% de la actividad total de la cisteína-proteasa en estos, y está localizada principalmente intracelularmente en los lisosomas. Una alteración autosómica recesiva de la expresión de la catepsina K (ausencia por mutación), picnodisostosis, se caracteriza por un fenotipo osteoporótico con menor

resorción ósea, trastornos de osificación y trastornos masivos de crecimiento. Igualmente se ha podido mostrar con nucleótidos antisentido de la catepsina K y ratones que no expresan, que la catepsina K es responsable de la degradación ósea mediada por osteoclastos. Por lo tanto, se supone que la inhibición de la catepsina K conduce a una menor resorción ósea y así podría constituir una posible terapia para todos los trastornos que se caracterizan por una elevada degradación ósea, es decir, en particular para el tratamiento de la osteoporosis. Producida por un aumento significativo de la actividad en el intervalo ligeramente ácido entre pH 4 y 8, la degradación enzimática de la red de colágeno en el hueso se produce acompañada de la destrucción acidolítica de la matriz mineral. Aquí, es el colágeno humano de tipo I el que es afectado en particular como constituyente principal de la proteasa en el hueso; y se ha demostrado que éste es un sustrato muy bueno para la catepsina K. Así, otros trastornos que van acompañados de un aumento de la actividad catabólica a nivel del colágeno, también están relacionados con las catepsinas y en particular con la catepsina K. Entre estos destacan la osteoartritis, caracterizada por un desequilibrio de la acumulación y degradación de la matriz del cartílago, producida por enzimas catabólicamente activas, por ejemplo, metaloproteinasas, entre otras. Por lo tanto es obvio y ahora también se ha demostrado, que una inhibición de la catepsina K puede tener también efectos favorables aquí en los procesos patológicos (degradación de colágeno mediada por fibroblastos sinoviales por catepsina K como describen W.-S. Hou et al., *Am. J. Pathol.* 159, 2167-2177 (2001)). La importancia de las catepsinas K y S en trastornos musculoesqueléticos tales como la osteoporosis y osteoartritis, la describen con detalle D. Brömme et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 973-993 (2005).

Debido a los descubrimientos descritos antes con detalle relativos a las cisteína-catepsinas en diferentes procesos patológicos, se considera que son puntos de ataque muy prometedores en el desarrollo de fármacos, de modo que ha empezado una búsqueda intensiva de inhibidores específicos de grupo o incluso inespecíficos.

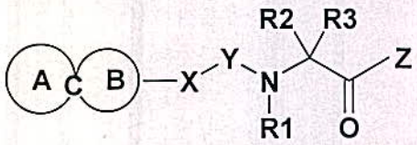
Los inhibidores de las cisteína-proteasas se conocen desde hace algún tiempo, por ejemplo, las cistatinas como inhibidores de polipéptidos endógenos. Los inhibidores de bajo peso molecular se aislaron de aspergillus por primera vez en 1981. Estos son inhibidores potentes con baja toxicidad, pero además no tienen especificidad adecuada, ya que son extensamente inhibidas no solo las catepsinas B, K, L, S y H sino también las calpainas. Desde entonces, se han encontrado una multitud de inhibidores con diferentes especificidades o mecanismos, por lo tanto, se han

encontrado o sintetizado inhibidores que se unen tanto de forma covalente irreversible como que se unen de forma covalente reversible o que se unen de forma no covalente reversible. Se describen desarrollos más recientes con detalle en (W. Kim, K. Kang, *Expert Opin. Ther. Patents* 13, 3, 419-32 (2002); U. B. Grabowska, *Curr. Opin. Drug Disc Dev.* 8, 5, 619-30 (2005); R. L. Thurmond et al., *Curr. Opin. Invest. Drugs* 6, 5, 473-482 (2005)).

Tienen un interés particular los inhibidores que se unen de forma covalente reversible. De este grupo, se han identificado como muy prometedores en particular la clase de los nitrilos. Estos se describen con detalle, por ejemplo, en las solicitudes WO99/24460, WO2000/55125, WO2004/052921 y también en WO2005/040142.

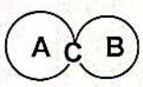
En un esfuerzo por encontrar compuestos eficaces para tratar trastornos producidos directa o indirectamente por cisteína catepsinas, ahora se ha encontrado que los compuestos espiránicos de la invención, nitrilos espirocíclicos, son inhibidores fuertes de la cisteína catepsinas, en particular de la catepsina K y/o S, mientras que otras cisteína-proteasas, tales como la calpaina son inhibidas de forma mucho más débil, si es que lo son. Además, los compuestos de la invención tienen una mejor biodisponibilidad, que también se ha mostrado ya en los correspondientes ensayos de permeabilidad de Caco.

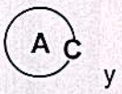
La invención, por tanto, se refiere a un compuesto de fórmula I



(I)

y/o todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, y/o solvatos o hidratos del compuesto de la fórmula I, y/o profármacos del compuesto de la fórmula I, en la que

el radical  es un compuesto espiránico,

en el que los subanillos  y  en cada caso son iguales o diferentes y cada uno es independientemente

a) un cicloalquilo-(C_3-C_{11}) saturado o parcialmente saturado, en el que el cicloalquilo no forma puente, forma puente o está condensado y no está sustituido o independientemente, según el tamaño de anillo, está mono-, di-, tri-,

tetra- o penta-sustituido con R4, o

b) un heterociclo de tres a once miembros, saturado o parcialmente saturado, que según el tamaño del anillo, puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y en el que el heterociclo no forma puente, forma puente o esta condensado, y no está sustituido o independientemente según el tamaño del anillo está mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido con R4, en el que

R4 es $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -alquilen-(C_0-C_3)-S-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -O-CF_3, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-S(O)-R10, -S-CF_3, -alquilen-(C_0-C_3)-$S(O)_2$-R10, -alquilen-(C_0-C_5)-$S(O)_2$-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R10)-$S(O)_2$-R10, -alquilen-(C_0-C_5)-fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_5)-cicloalquil-(C_3-C_8)-R23, -alquilen-(C_0-C_5)-N(R10)-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-O-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-O-C(O)-O-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-NH-C(O)-O-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-O-C(O)-N(R10)-R21, alquilo-(C_0-C_4), en el que el alquilo no está sustituido o ésta o mono, di o trisustituido independientemente con R9,

-alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono, di o trisustituido independientemente con R8, o

-alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo),

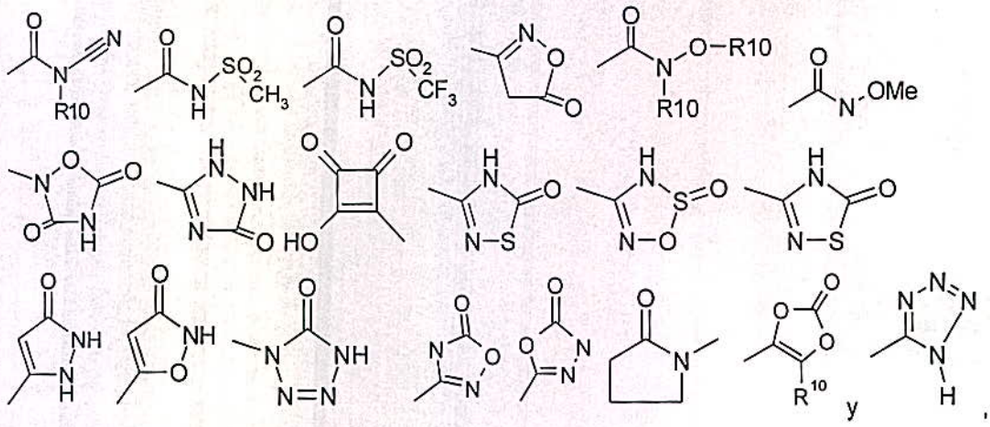
isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y este radical Het no está sustituido o está independientemente mono, di o trisustituido con R8, o

dos R4 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros o fenilo, que junto con el subanillo al que está condensado el heterociclo o fenilo, forma un sistema bicíclico,

R8 es halógeno, carbamimidoilo, $-NO_2$, =O, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -CN, $-C(O)-NH_2$, -OH, $-NH_2$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, alquilo-(C_1-C_8)-, en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido de forma independiente con flúor, cloro, bromo, yodo, $-NH_2$, -OH, radical metoxi, $-SO_2-CH_3$, SO_2-NH_2 o $-SO_2-CF_3$ o está mono- a decasustituido con flúor, –O-alquilo-(C_1-C_8), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente con flúor, cloro, bromo, yodo, NH_2, -OH, radical metoxi, $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$ o está mono- a decasustituido con flúor, –S-alquilo(C_1-C_8), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido independientemente con flúor, cloro, bromo, yodo, NH_2, -OH, radical metoxi, $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$ o está mono- a decasustituido con flúor, alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8) o –O-alquilen(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_8),

R9 es un halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22, -C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-S-R10, -S-R10,

-Si-$(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10, en el que u es el número entero 1 ó 2, -SO_r-R10, en el que r es el número entero 1 ó 2, -$S(O)_v$-N(R10)-R20, en el que v es el número entero 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C_1-C_8), -O-R19, -alcoxi-(C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, fluoroalquilo-(C_1-C_3)-, -NH-C(O)-NH-R21, -O-C(O)-R10, -alquilo-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -O-CF_3, -alquilo-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -O-C(O)-N-R10, -N(R21)-C(O)-R22, -NH-C(O)-O-R10, -S-CF_3, Het, en el que Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o es un radical de la siguiente lista



en los que Me es metilo,

R10 y R20 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_0-C_4)-O-alquilo-(C_0-C_4), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilo-(C_0-C_5)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_2)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8), o -alquilen-(C_0-C_2)-Het, en el que el Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8),

R19 y R11 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6), o

R19 y R11, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10,

R12 es -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_1-C_6)-OH, -alquil-(C_1-C_6)-O-alquilo-(C_1-C_6), -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-O-alquil-(C_1-C_8)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8) en el que el radical cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con –OH, -O-alquilo-(C_1-C_4) o R10,

R21 y R22 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6) en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -SO_t-R10 en el que t es el número entero 1 ó 2, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -O-R12, -S-R12, -alquilen-(C_0-C_6)-arilo en el que arilo es como se ha definido antes y cada uno del alquileno y el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8 o

-alquilen-(C_0-C_6)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y cada uno del alquileno y el Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

R21 y R22, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cuatro a ocho miembros, y además el átomo de nitrógeno puede contener adicionalmente, según el tamaño del anillo, uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el anillo heterocíclico no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

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

X es un enlace covalente, -N(R7)-, -O-, -S- o –$(C(R13)(R14))_n$- en el que n es el número entero 1, 2 ó 3,

R7 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6) o -alquilo-(C_1-C_6),

R13 y R14 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3) o -alquilo-(C_1-C_4),

R13 y R14 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, el cual no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R10,

Y es un enlace covalente, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O_2)$-, -C(NR1)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -$C(=CHNO_2)$- o -$CH(CF_3)$-,

R1 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6),

R2 y R3 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_{10}), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -fluoroalquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_1-C_4)-R15-R16 o -alquilen-(C_0-C_4)-C(R27)(R28)(R29),

R27 es un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo-(C_1-C_9), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_4)-R15-R16,

R28 y R29 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o halógeno,

R15 es -N(R17)-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O_2)$-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-C(O)-O-, -N(R17)-C(O)-, -C(O)-N(R17)-, -$S(O_2)$-N(R17)-, -S(O)-N(R17)-, -N(R17)-$S(O_2)$-, -N(R17)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R17)-, -N(R17)-C(O)-N(R18)-, -N(R17)-C(N(R17))-N(R18)-, -N(R17)-C(N(R17))- o -N(R17)-$S(O_2)$-N(R18)-, en los que

R17 y R18 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6), o

R16 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -(C_0-C_4)-alquilen-Het en el que el Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o

R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10, y

Z es el radical $-N(R26)-(C(R24)(R25))_m-CN$ en el que

R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6),

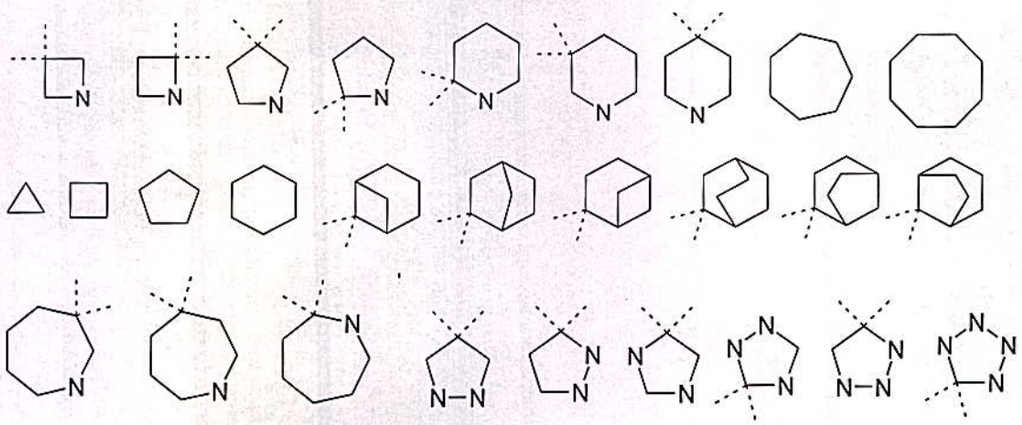
R24 y R25 son iguales o diferentes y son de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_1-C_4)-R15-R16, -alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, y m es el número entero 1, 2 ó 3,

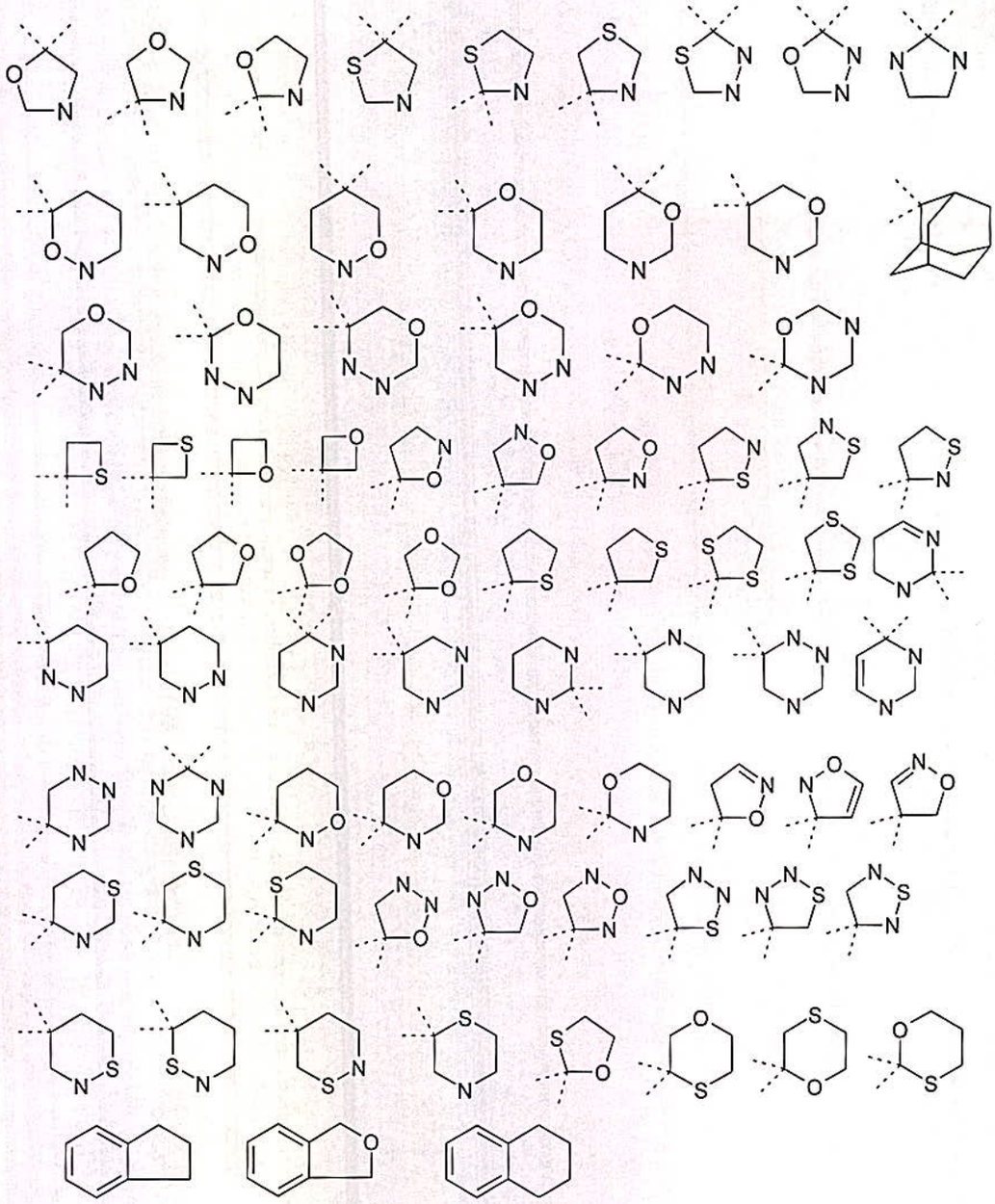
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor, o

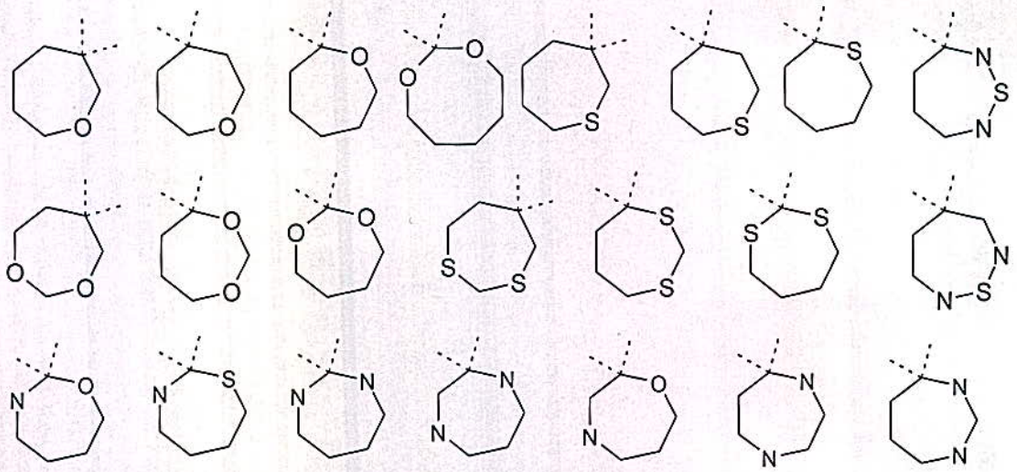
R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

2) La invención además proporciona el compuesto de fórmula I, en la que el subanillo 

se ha seleccionado del siguiente grupo

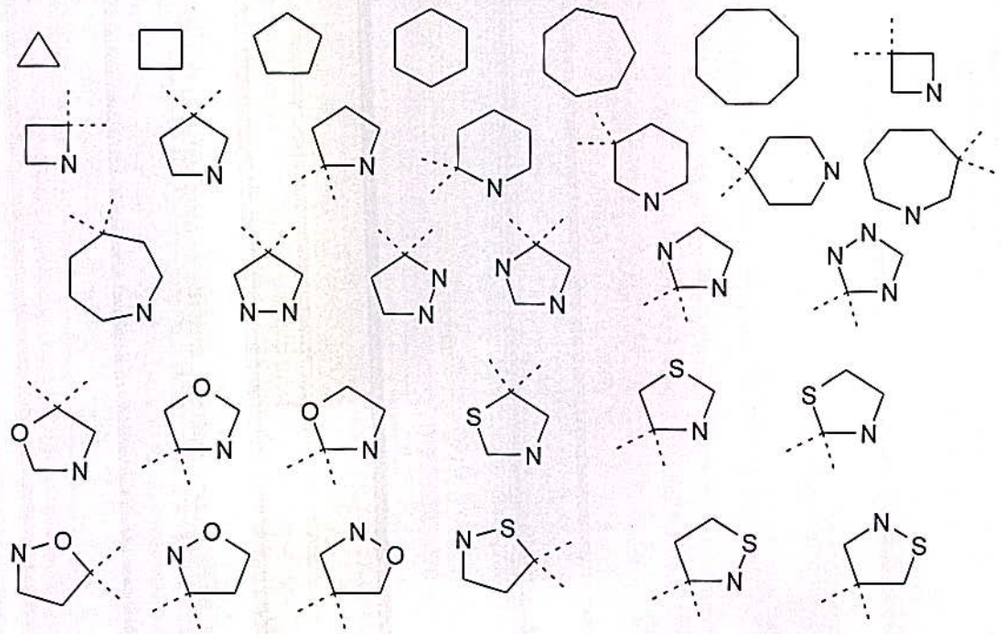


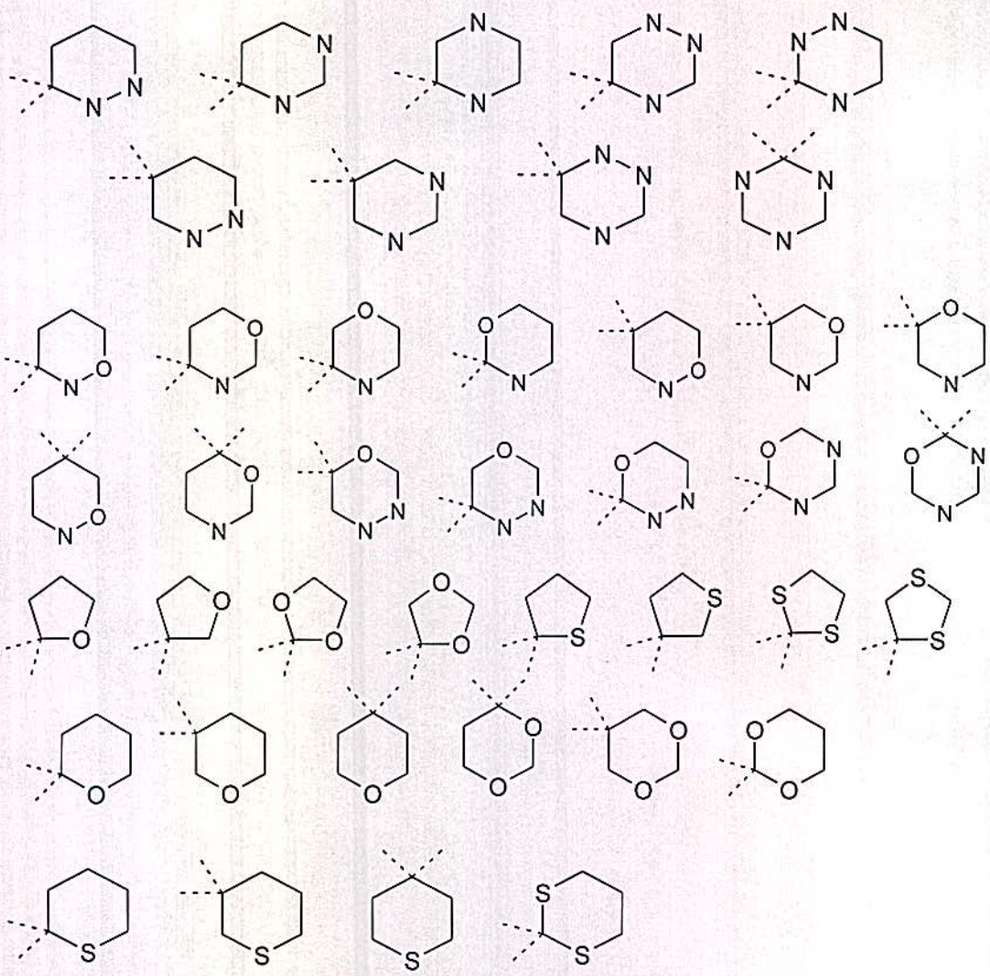




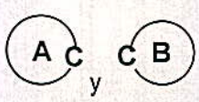
en los que las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, o se pueden condensar a los mismos sistemas anulares adicionales, y

en los que el subanillo  se ha seleccionado del siguiente grupo





donde las líneas de puntos indican el punto particular de unión al segundo subanillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas se pueden sustituir parcialmente por dobles enlaces, y los subanillos A y B no están sustituidos o están de forma independiente mono a tetrasustituidos con R4, y los radicales X, Y, R1, R2, R3, R4 y Z se definen cada uno como se ha definido antes.

3) La invención además proporciona el compuesto de fórmula I, en la que los subanillos  y se han seleccionado en cada caso de ciclopropano ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalina, decahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, azepano, azepina, azetidina, aziridina, azirina,

azocano, bencimidazolina, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzooxazol, 2,3-dihidrobenzotiazol, 1,3-dihidroisobenzofurano, 4,5-dihidroisotiazol, 2,3-dihidroisoxazol, 2,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisoxazol, 5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina, benzo[1,3]dioxol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, 1,4-diazocano, dioxano, 1,3-dioxano, dioxazina, [1,3]dioxepano, 1,4-diozocano, dioxol, dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxoleno, [1,3]ditiano, [1,3]ditiolano, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, imidazolina, imidazolidina, indano, indolina, isoindolina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, [1,3,4]oxadiazinano, [1,3,5]oxadiazinano, [1,2,3]oxadiazolidina, [1,3,4]oxadiazolidina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, [1,3]oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazinano, 1,3-oxazinano, oxazocano, oxaziridina, oxazolidina, oxepano, oxetano, oxirano, oxocano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidroquinolina, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, 1,2,5,6-tetrahidropirimidina, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tiadiazina, [1,2,6]tiadiazinano, [1,3,4]tiadiazolidina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, [1,2]tiazinano, [1,3]tiazinano, tiazolidina, tiazolina, tiepano, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, [1,2,4]triazinano o [1,2,4]triazolidina, y en el que cada uno de los dos subanillos no está sustituido o de forma independiente, según el tamaño del anillo, está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con R4, en el que

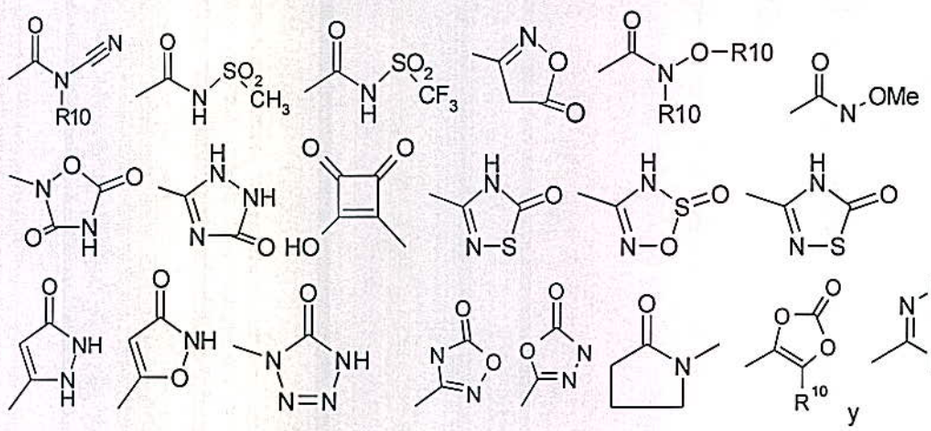
R4 es $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, $-CF_3$, $-SF_5$, -alquilen-(C_0-C_3)-S-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -O-CF_3, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-S(O)-R10, -S-CF_3, -alquilen-(C_0-C_3)-$S(O)_2$-R10, -alquilen-(C_0-C_5)-$S(O)_2$-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R10)-$S(O)_2$-R10, -alquilen-(C_0-C_5)-fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_5)-cicloalquil-(C_3-C_8)-R23, -alquilen-(C_0-C_5)-N(R10)-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-NH-C(O)-O-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-O-C(O)-N(R10)-R21, -alquilo-(C_0-C_4), en los que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R9, -alquilen-(C_0-C_4)-arilo, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, en el que el arilo no está

sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y este radical Het no está sustituido o está indpendienetmente mono, di o trisustituido con R8,

R8 es halógeno, carbamimidoilo, -NO_2, =O, -CF_3, -SF_5, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH_2, -OH, -NH_2, –O-CF_3, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo-(C_3-C_8), –O-alquilo-(C_1-C_8), -alquilen-O-(C_0-C_4)-cicloalquilo–(C_3-C_6), -alquilo-(C_1-C_8), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8)-, en los que cada uno de los radicales alquilo mencionados no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con halógeno, NH_2, -OH, -O-CH_3, -SO_2-CH_3 o –SO_2-CF_3,

R9 es halógeno, -NO_2, -CN, =O, -OH, -CF_3, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22, -C(O)-N(R21)-

R22, -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -Si-$(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10 en el que u es el número entero 1 ó 2, -S-R10, -SO_r-R10 en el que r es el número entero 1 ó 2, -$S(O)_v$-N(R10)-R20 en el que v es el número entero 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C_1-C_8), -alcoxi-(C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, -O-CF_3, Het, en el que el Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o un radical de la siguiente lista



en el que Me es metilo,

R10 y R20 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_0-C_4)-OH, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquil-(C_0-C_4)-O-alquilo-(C_1-C_4), -alquil-(C_0-C_5)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_2)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8), o -alquilen-(C_0-C_2)-Het en el que Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8),

R19 y R11 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6), o

R19 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di-

o tri-sustituido de forma independiente con R10,

R12 es -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_1-C_6)-OH, -alquil-(C_1-C_6)-O-alquilo-(C_1-C_6), -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-O-alquil-(C_1-C_8)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), en el que el radical cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con –OH, -O-alquilo-(C_1-C_4) o R10,

R21 y R22 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -O-R12, -alquilen-(C_0-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -SO_t-R10, en el que t es el número entero 1 ó 2, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_6)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes, y el alquileno y el arilo no están sustituidos o están mono-, di- o tri-sustituidos de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_6)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y el alquileno y el Het no están sustituidos o están mono di o trisustituidos de forma independiente con R8,

R21 y R22, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de cuatro a ocho miembros, y además el átomo de nitrógeno puede contener adicionalmente, según el tamaño del anillo, uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y en el que el heterociclo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

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

X es un enlace covalente, -N(R7)- o -O-, en el que

R7 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6) o -alquilo–(C_1-C_4),

Y es un enlace covalente, -C(O)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -C(=$CHNO_2$)- o -$S(O_2)$-,

R1 es un átomo de hidrógeno,

R2 y R3 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno -alquilen-(C_0-C_3)-C(R27)(R28)(R29),

R27 es un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo-(C_1-C_9), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido

de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_4)-R15-R16,

R28 y R29 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o flúor,

R28 y R29, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un -cicloalquilo-(C_3-C_6),

R15 es -N(R17)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O_2)-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -N(R17)-C(O)-, -C(O)-N(R17)-, -S(O_2)-N(R17)-, -N(R17)-S(O_2)-, -N(R17)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R17)-, -N(R17)-C(O)-N(R18)- o -N(R17)-S(O_2)-N(R18)-, en los que

R17 y R18 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6), o

R16 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8,

R2 y R3 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o

R2 y R3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10,

y

Z es el radical –N(R26)-C(R24)(R25)-CN, en el que

R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6),

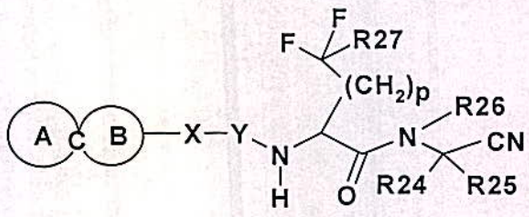
R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het es como se ha

definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido con R8, o -alquilen-(C_1-C_4)-R15-R16, o

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor,

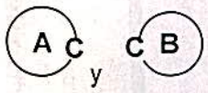
R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

4) La invención además proporciona el compuesto de la fórmula Ia



(Ia)

, en la que

los subanillos  y se selecciona cada uno de los grupos antes mencionados, y en los que cada uno de los subanillos no está sustituido o de forma independiente según el tamaño del anillo, está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con R4,

R4 es -NO_2, -CN, =O, =S, -OH, -CF_3, -SF_5, -alquilen-(C_0-C_3)-S-R10, O-CF_3, -Si-(CH_3)$_3$, -O-CF_3, -alquilen-(C_0-C_5)-O-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_5)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R10)-S(O_2)-R10, -alquilen-(C_0-C_5)-cicloalquil-(C_3-C_8)-R23, -alquilen-(C_0-C_5)-fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_5)-N(R10)-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-N(R21)-R22, -alquilo-(C_0-C_4) en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R9, -alquilen-(C_0-C_4)-arilo en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, en el que el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o

-alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het se selecciona del grupo de azetidinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, dioxolilo, dioxanilo, furanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, 3H-indolilo,

isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, tiazolilo, tienilo, tienopiridinilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, y este radical Het no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8,

R8 es halógeno, carbamimidoilo, $-NO_2$, =O, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH_2, -OH, $-NH_2$, $-O-CF_3$, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -cicloalquilo-(C_3-C_8), –O-alquilo-(C_1-C_8), -O-alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo–(C_3-C_6), -alquilo-(C_1-C_8), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8), en los que cada uno de los radicales alquilo mencionados no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con halógeno, NH_2, -OH, $-O-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$,

R9 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10 en el que u es el número entero 1 ó 2, -S-R10, $-SO_r$-R10 en el que r es el número entero 1 ó 2, $-S(O)_v$-N(R10)-R20 en el que v es el número entero 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C_1-C_8), -alcoxi-(C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10, $-O-CF_3$ o Het en el que Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8,

R10 y R20 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_0-C_4)-OH, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquil-(C_0-C_4)-O-alquilo-(C_1-C_4), -alquil-(C_0-C_5)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_2)-arilo, en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8), o -alquilen-(C_0-C_2)-Het en el que Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o

tri-sustituido de forma independiente con -alquilo-(C_1-C_6), -O-alquilo-(C_1-C_6), halógeno o -cicloalquilo-(C_3-C_8),

R11 y R19 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6),

R12 es -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_1-C_6)-OH, -alquil-(C_1-C_6)-O-alquilo-(C_1-C_6), -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-O-alquil-(C_1-C_8)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8) en el que el radical cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con –OH, -O-alquilo-(C_1-C_4) o R10,

R21 y R22 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, -alquilen-(C_0-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -SO_t-R10, en el que t es el número entero 1 ó 2, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -O-R12, -alquilen-(C_0-C_6)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes, y cada uno del alquileno y el arilo no está sustituidos o está mono, di o trisustituidos de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_6)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y cada uno del alquileno y el Het no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

R21 y R22, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros, y además el átomo de nitrógeno puede contener adicionalmente, según el tamaño del anillo, uno o dos heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y en el que el heterociclo no está sustituido o está mono, di o trisustituido de forma independiente con R8,

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

X es un enlace covalente, -N(R7)- o -O-, en el que

R7 es un átomo de hidrógeno, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6) o -alquilo–(C_1-C_4),

Y es -C(O)-, -C(S)- o -$S(O_2)$-,

p es el número entero 1 ó 2,

R27 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-

C_6), halógeno, -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está sustituido con halógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -O-fluoroalquilo-(C_1-C_3) o -O-alquilo-(C_1-C_6), o -alquilen-(C_0-C_2)-fenilo en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con halógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -O-fluoroalquilo-(C_1-C_3) o -O-alquilo-(C_1-C_6),

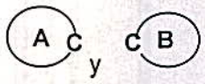
R26 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6),

R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -alquilen-(C_0-C_4)-arilo en el que el arilo es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o -alquilen-(C_0-C_4)-Het en el que el Het es como se ha definido antes y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8,

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor,

R24 y R25 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros, el cual no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

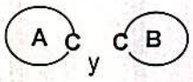
5) La invención además proporciona el compuesto de la fórmula Ia, en la que

los subanillos 

se ha seleccionado cada uno de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalina, decahidrobenzocicloheptano, dodecahidroheptaleno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[2.2.2]octano, espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, azepano, azepina, azetidina, aziridina, azirina, azocano, bencimidazolina, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzooxazol, 2,3-dihidrobenzotiazol, 1,3-dihidroisobenzofurano, 4,5-dihidroisotiazol, 2,3-dihidroisoxazol, 2,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisoxazol, 5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina, benzo[1,3]dioxol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, 1,4-diazocano, dioxano, 1,3-dioxano, dioxazina, [1,3]dioxepano, 1,4-diozocano, dioxol, dioxolano, 1,3-dioxolano,

1,3-dioxoleno, [1,3]ditiano, [1,3]ditiolano, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, imidazolina, imidazolidina, indano, indolina, isoindolina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, [1,3,4]oxadiazinano, [1,3,5]oxadiazinano, [1,2,3]oxadiazolidina, [1,3,4]oxadiazolidina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, [1,3]oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazinano, 1,3-oxazinano, oxazocano, oxaziridina, oxazolidina, oxepano, oxetano, oxirano, oxocano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidroquinolina, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, 1,2,5,6-tetrahidropirimidina, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tiadiazina, [1,2,6]tiadiazinano, [1,3,4]tiadiazolidina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, [1,2]tiazinano, [1,3]tiazinano, tiazolidina, tiazolina, tiepano, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, [1,2,4]triazinano o [1,2,4]triazolidina, y en los que cada uno de los dos subanillos no está sustituido, o de forma independiente según el tamaño del anillo está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con R4, y cada uno de los radicales X, Y, R27, p, R26, R24, R25 y R4 es como se ha definido en 4).

6) La invención además proporciona el compuesto de la fórmula Ia, en la que

los subanillos  y se selecciona cada uno de forma independiente del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidroisoxazol, 2,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisoxazol, 1,3-dioxano, dioxolano, 1,3-dioxolano, imidazolidina, indano, morfolina, 1,3-oxazinano, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

y en el que cada uno de los dos subanillos no está sustituido o de forma independiente según el tamaño del anillo esta mono, di o trisustituido con R4,

R4 es =O, =S, -alquilen-(C_0-C_3)-C(O)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_3)-N(R21)-R22, -alquilen-(C_0-C_3)-NH-C(O)-R21, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-R23, -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, -alquilen-(C_0-C_4)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R8, o -alquil-(C_0-C_4) en el que el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R9,

R8 es flúor, cloro, bromo, -O-fluoroalquilo-(C_1-C_3) o -O-alquilo-(C_1-C_4),

R9 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquilen-(C_0-C_3)-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$, -N(R10)-$S(O)_u$-R10 en el que u es el número entero 1 ó 2, -S-R10, $-SO_r$-R10 en el que r es el número entero 1 ó 2, $-S(O)_v$-N(R10)-R20 en el que v es el número entero 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo-(C_1-C_8), -alcoxi-(C_1-C_8), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo-(C_1-C_3), -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R11,R19)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21, -N(R21)-C(O)-R22, -alquil-(C_0-C_4)-C(O)-O-C(R11, R19)-O-C(O)-O-R12, -NH-C(O)-O-R10 o $-O-CF_3$,

R10 y R20 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6),

R11 y R19 son iguales o diferentes y son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_6),

R12 es -alquilo-(C_1-C_6), -alquil-(C_1-C_6)-OH, -alquil-(C_1-C_6)-O-alquilo-(C_1-C_6), -cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-O-alquil-(C_1-C_8)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -alquil-(C_1-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), en el que el radical cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con –OH, -O-alquilo-(C_1-C_4) o R10,

R21 y R22 son iguales o diferentes y cada uno es de forma independiente un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_6)-cicloalquilo-(C_3-C_8), -O-R12, $-SO_t$-R10 en el que t es el número entero 1 ó 2, o -fluoroalquilo-(C_1-C_3),

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

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

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

Y es -C(O)- o $-S(O_2)$-,

p es el número entero 1 ó 2,

R26 es un átomo de hidrógeno,

R27 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -alquilen–(C_0-C_2)-fenilo en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con halógeno, -alquilo-(C_1-C_6), -O-fluoroalquilo-(C_1-C_3) o -O-alquilo-(C_1-C_6) o -alquilen–(C_0-C_2)-piridilo,

R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independientes es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6),

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo que se selecciona del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor,

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros seleccionado del grupo de aziridina, azetidina, diazetidina, diaziridina, hexohidropiridazina, hexohidropirimidina, imidazolidina, morfolina, oxadiazinano, oxadiazolidina, oxatianano, 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, que no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido de forma independiente con R10 o flúor.

7) La invención además proporciona el compuesto de la fórmula Ia, en la que

el subanillo  se selecciona del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,3-dihidroisobenzofurano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, imidazolidina, indano, morfolina, 1,3-oxazinano, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

el subanillo  se selecciona del grupo de azetidina, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolina, oxazolidina, piperidina y pirrolidina, y en el que los dos subanillos no están sustituidos o de forma independiente según el tamaño del anillo están mono-, di- o tri-sustituidos con R4 en el que

R4 es -O-alquilo-(C_1-C_4), =O, -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_6), -alquilo-(C_1-C_4) o -alquilen-(C_0-C_4)-fenilo en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido con F, Cl, Br o -O-alquilo-(C_1-C_4),

X es un enlace covalente o -NH-,

Y es -C(O)- o -S(O_2)-,

p es el número entero 1,

R27 es un átomo de hidrógeno, -alquilo-(C_1-C_6), 4-F-bencilo o bencilo,

R26 es un átomo de hidrógeno,

R24 y R25 son iguales o diferentes y cada uno de forma independiente es un átomo de

hidrógeno, metilo o etilo,

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical ciclopropilo o ciclobutilo, o

R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de piperidina que no está sustituido o está sustituido con -alquilo-(C_1-C_4).

8) La invención proporciona además compuestos de fórmula I o la del grupo de

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-azaespiro[5.5]undecano-2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida,

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida,

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

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3,3-dimetil-1-oxa-5,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida,

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-azaespiro[4.4]nonano-2-carboxamida,

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

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-fenil-1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano-9-carboxamida,

N-[1-(1-cianociclopropilcarbamoil)ciclohexil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-(1-cianociclopropilcarbamoil)ciclohexilmetil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-9-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida,

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

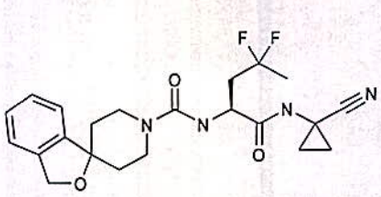
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]espiro[2.3]hexano-1-carboxamida,

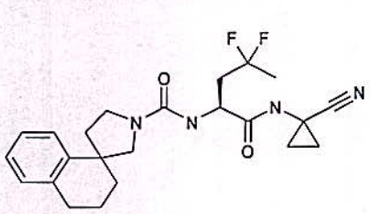
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2,2-dimetil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida,

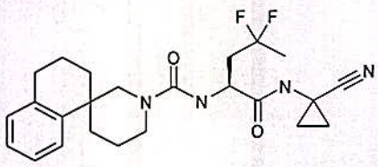




N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decano-4-carboxamida,

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

difluoropentóxido,



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

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

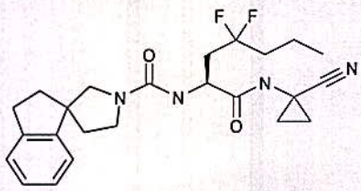
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-2-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida,

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

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

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

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



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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-2-(4-metoxifenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-2-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-2-ciclopropil-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-2-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-2-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida,

N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida,

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorohexil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida,

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

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

N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentil]- o N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida.

La terminología "alquilo-(C_1-C_3)", "alquilo-(C_1-C_4)" o "alquilo-(C_1-C_{10})" se entiende que significa radicales hidrocarbilo cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene de 1 a 3, de 1 a 4 o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutilo, neohexilo, heptilo, octanilo, nonanilo o decanilo.

La terminología "-alquileno-(C_0-C_3)", "-alquileno-(C_0-C_4)" o "-alquileno-(C_0-C_5)" se entiende que significa radicales hidrocarbilo cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene de 1 a 3, de 1 a 4 o de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno, terc-butileno, isopentileno o neopentileno. "-alquileno-C_0" es un enlace covalente.

La terminología "alcoxi-(C_1-C_8)" se entiende que significa radicales tales como -O-alquilo-(C_1-C_8) en el que el alquilo-(C_1-C_8) está unido por un átomo de carbono a

un átomo de oxígeno.

El radical "-C(O)-" se entiende que significa un radical ceto o aldehído.

El radical "carbamimidoilo" se entiende que significa un radical $-C(NH_2)=NH$.

La terminología "-cicloalquilo-(C_3-C_8)" se entiende que significa radicales que derivan de monociclos de 3 a 8 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano.

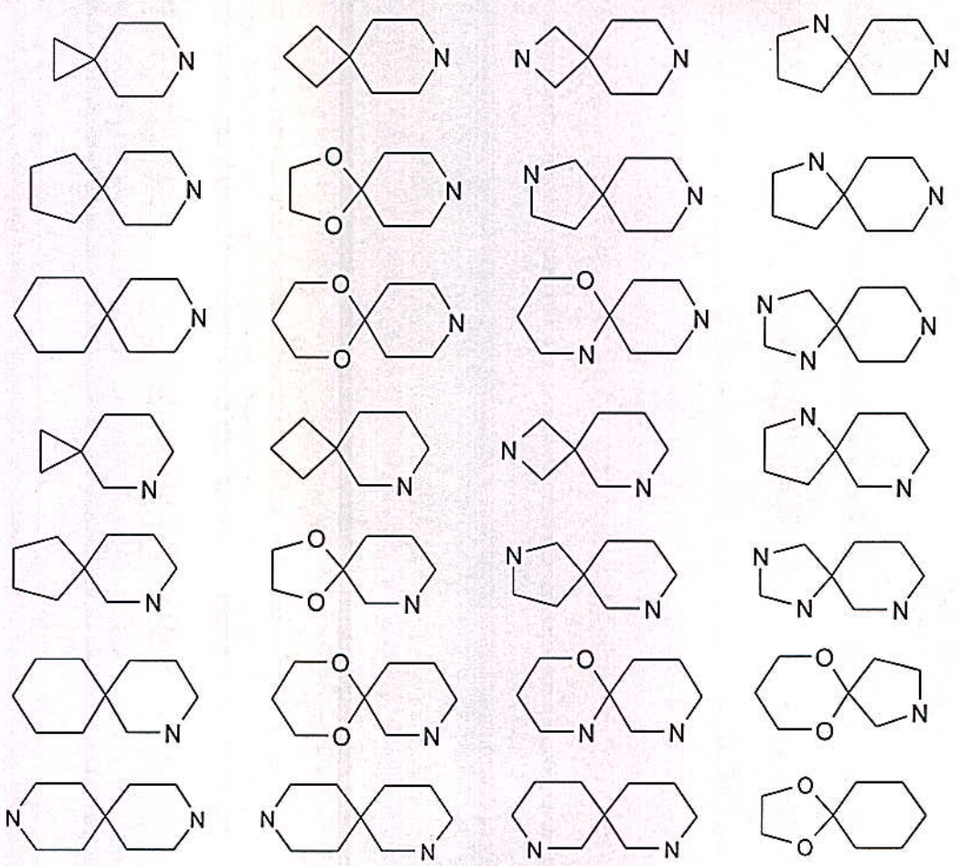
El término "arilo" se entiende que significa radicales carbonados aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Radicales arilo, son por ejemplo, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo.

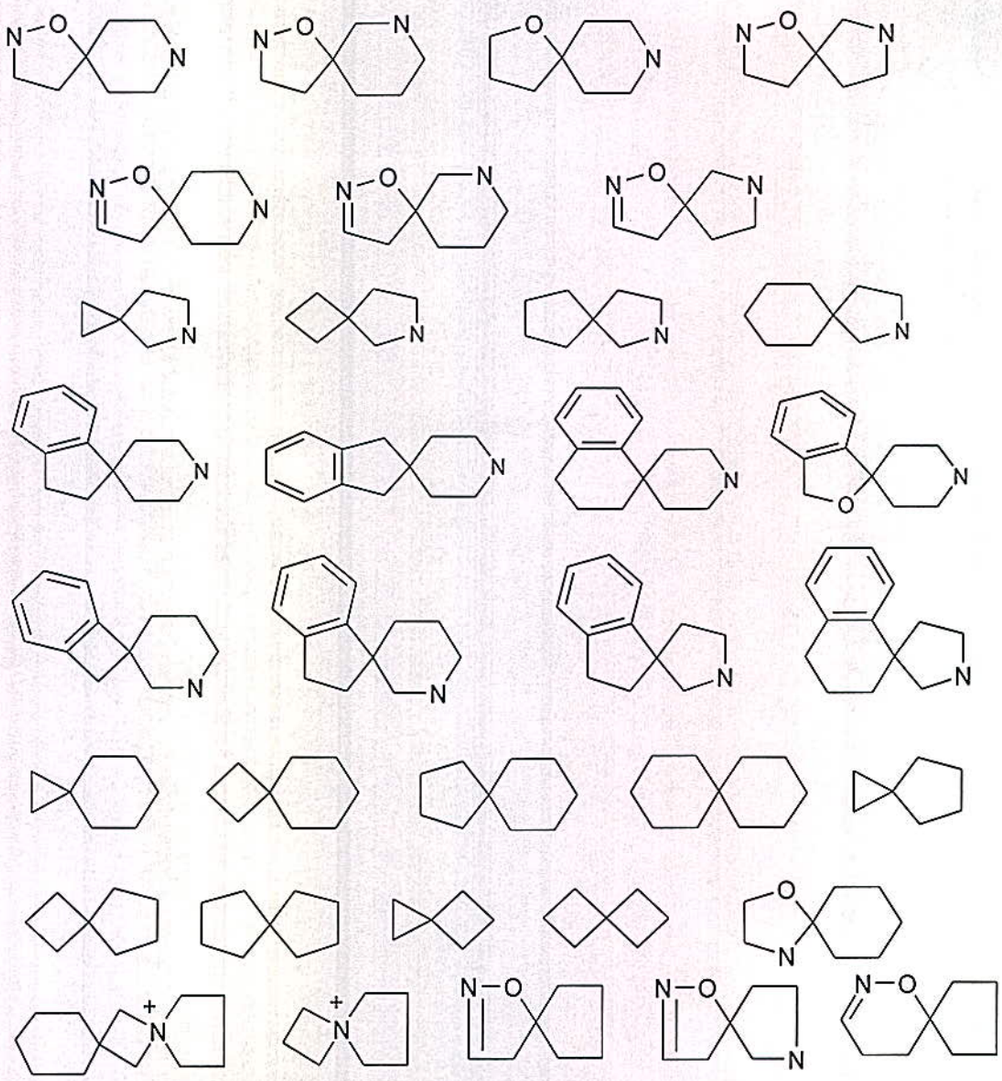
La terminología "un -cicloalquilo-(C_3-C_{11}) saturado o parcialmente saturado en el que el cicloalquilo no forma puente, forma puente o está condensado" se entiende que significa radicales, por ejemplo compuestos que derivan de monociclos, biciclos, ciclos que forman puente o espirociclos de 3 a 11 miembros: por ejemplo, de monociclos tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, por ejemplo de biciclos tales como bicicloheptano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalina, decahidro-benzociclohepteno o dodecahidroheptaleno, por ejemplo de los ciclos que forman puente tales como biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.3.0]octano o biciclo[2.2.2]octano, o, por ejemplo, de los espirociclos tales como espiro[2.5]octano y espiro[3.4]octano.

La terminología "un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a once miembros, que según el tamaño del anillo, puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heterociclo no forma puente, forma puente o está condensado" se entiende que significa sistemas de anillos que tienen de 3 a 11 átomos en el anillo, y contienen, además de los átomos de carbono y según el tamaño del anillo, uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de estos sistemas de anillos, sistemas de anillos tales como azepano, azepina, azetidina, aziridina, azirina, azocano, bencimidazolina, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzooxazol, 2,3-dihidrobenzotiazol, 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidroisoxazol, 2,5-dihidroisoxazol, 4,5-dihidroisoxazol, benzo[1,3]dioxol, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, 1,4-diazocano, dioxano, 1,3-dioxano, dioxazina, 1,4-diozocano, dioxol, dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxoleno, imidazolina, imidazolidina, indano, indolina, isoindolina,

isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazinano, 1,3-oxazinano, oxazocano, oxaziridina, oxazolidina, oxetano, oxirano, oxocano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidroquinolina, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, tetrazina, tiadiazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, tiazolidina, tiazolina, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina.

Los compuestos espiro son compuestos de dos o tres anillos, en los que en cada caso un átomo del anillo pertenece a dos anillos en común. Se da preferencia a los compuestos espiro que consisten en dos anillos, en los que, en cada caso, un átomo del anillo pertenece a dos átomos del anillo en común. Este átomo del anillo es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, preferiblemente un átomo de carbono. La unión espiro de los dos subanillos puede ser por todas las posiciones concebibles. Los compuestos espiro preferidos en todas las formas estereoisómeras posibles son:





El término "halógeno" se entiende que significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, en especial flúor.

La terminología "anillo Het" o "Het" se entiende que significa sistemas de anillos que tienen de 3 a 15 átomos de carbono, que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos unidos entre sí y que, según el tamaño del anillo, contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos iguales o diferentes, del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de estos sistemas de anillos son radicales acridinilo, azepanilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo,

cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, homomorfolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

La terminología "-fluoroalquilo-(C_1-C_3)" se entiende que significa un radical alquilo parcial o completamente fluorado que deriva, por ejemplo, de los siguientes radicales: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ o $-CF_2-CF_2-CH_2F$.

La terminología "R2 y R3", "R19 y R11", "R13 y R14" o "R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros" se entiende que significa radicales cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

La terminología "R2 y R3" o "R24 y R25, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un radical heterocicloalquilo de tres a seis miembros" se entiende que significa radicales tales como aziridina, azetidina, diazetidina, diaziridina,

hexohidropiridazina, hexohidropirimidina, imidazolidina, morfolina, oxadiazinano, oxadiazolidina, oxatianano, 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 terminología "R21 y R22, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 8 miembros, y además el átomo de nitrógeno adicionalmente, según el tamaño del anillo puede contener también uno o dos heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre" se entiende que significa radicales tales como azepano, azepina, azetidina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, [1.4]oxazepano, oxazol, piperazina, piperidina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

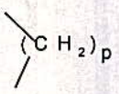
La terminología "dos R4 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 8 miembros o fenilo, que junto con el subanillo al que está condensado el heterociclo o el fenilo, forma un sistema bicíclico" se entiende que significa un compuesto que consiste en dos sistemas de anillos conectados en los que un anillo constituye un subanillo 

o 

y el otro anillo forma un sistema de anillos parcialmente saturado o aromático, que según el tamaño del anillo, contiene uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de estos sistemas de anillos son radicales tales como benzoimidazol, benzoisotiazol, benzoisoxazol, benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzotiazol, benzoisoxazol, benzotiofurano, benzotiofeno, benzo[1,3]oxatiol, benzoxazol, benzotiazol, benzotriazolilo, quinazolina, quinazolona, quinolina, 4H-quinolizina, quinoxalina, cromano, cromeno, cinolina, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofurano, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzooxazol, 2,3-dihidrobenzotiazol, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofeno, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, indazol, indol, indolina, isobenzofurano, isoquinolina, isocromano, isoindazol, isoindol, isoindolina, 7-oxa-biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, ftalazina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, 6,7,8,9-

tetrahidro-5-oxa-9-azabenzociclohepteno, 3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]oxazozina, tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina o tetrahidroisoquinolina.

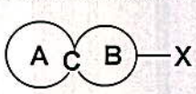
El término "=O" se entiende que significa un radical oxo como en carbonilo (-C(O)-) o sulfonilo o sulfóxido ($S(O)_2$ o S(O)).

La subestructura  en el compuesto de fórmula Ia se entiende que significa un radical metileno en el caso de que p sea 1 y un radical etileno, en el caso de que p sea 2.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos conocidos o por procedimientos descritos en esta memoria.

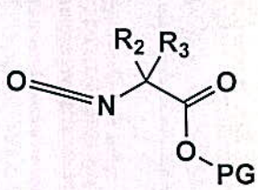
La invención se refiere además a un procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o una forma estereoisómera de los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o una sal fisiológicamente compatible de los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o un solvato o hidrato de los compuestos de las fórmulas I y Ia y/o un N-óxido de los compuestos de las fórmulas I y Ia, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

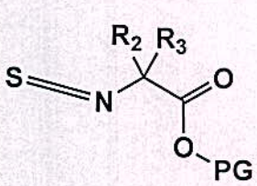


(II)

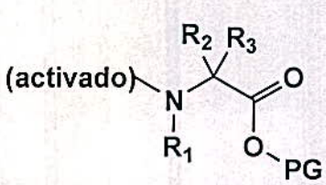
en la que A y B son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb o IIIc



(IIIa)

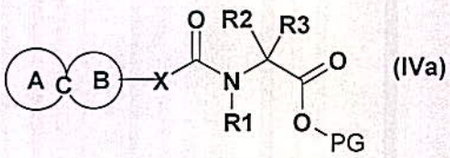


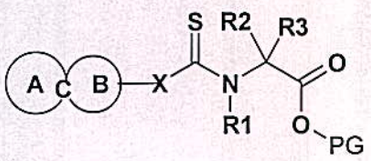
(IIIb)



(IIIc)

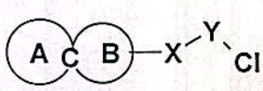
en las que X, R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I, PG es un grupo protector éster y "activado" significa que la amina está presente en una forma activada, por ejemplo como un compuesto de clorocarbonilo, para dar un compuesto de fórmula IVa o IVb

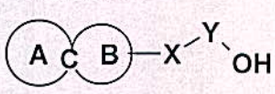

(IVa)


(IVb)

y hacer reaccionar los compuestos de fórmula IVa o IVb resultantes, después de convertir el éster en el ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de fórmula I, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula Va o Vb en los que A, B, X e Y son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I


(Va)

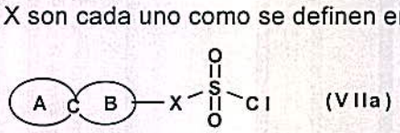

(Vb)

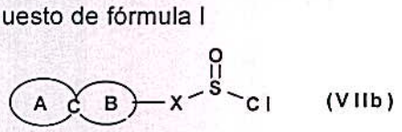
con un compuesto de fórmula VI en la que R1, R2 y R3 son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I y PG es un grupo protector éster


(VI)

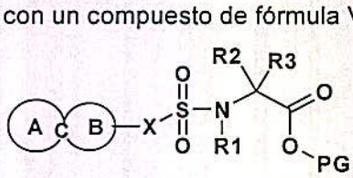
para dar un compuesto de fórmula IVa o IVb, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa o IVb resultante, después de convertir el grupo protector éster en el ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de fórmula I, o

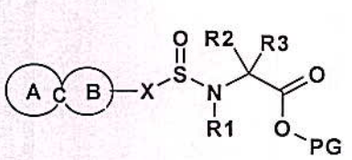
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIa o VIIb en las que A, B y X son cada uno como se definen en el compuesto de fórmula I


(VIIa)


(VIIb)

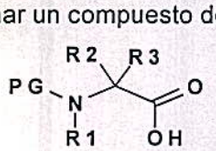
con un compuesto de fórmula VI


(VIIIa)

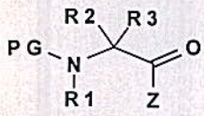

(VIIIb)

para dar un compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIIIa o VIIIb resultante, después de convertir el éster en el correspondiente ácido carboxílico, con Z para dar el compuesto de fórmula I y Ia, o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX

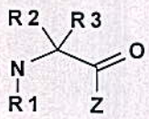

(IX)

con una amina Z en la que Z es como se ha definido en el compuesto de fórmula I para dar un compuesto de fórmula X



(X)

y después convertir el compuesto X así obtenido, por eliminación del grupo protector, para dar un compuesto de fórmula XI



(XI)

y después hacer reaccionar este compuesto XI con un compuesto Va o Vb, como se ha detallado en b), para dar el compuesto de la invención de las fórmulas I y Ia, o

e) separar un compuesto de las fórmulas I y Ia preparado por los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de las fórmulas I y Ia, que debido a su estructura química existe en formas enantiómeras o diastereoisómeras, en los enantiómeros o diastereoisómeros puros por formación de la sal con sales o bases enantioméricamente puras, por cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización mediante compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separar los diastereoisómeros así obtenidos, y eliminar los grupos auxiliares quirales, o

f) aislar el compuesto de las fórmulas I y Ia preparado en los procedimientos a), b), c) o d) en forma libre o liberarlos de sus sales fisiológicamente incompatibles, o en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente aceptables, o

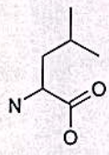
g) convertir el compuesto de las fórmulas I y Ia preparado en los procedimientos a), b), c) o d), o un precursor adecuado de las fórmulas I y Ia, que debido a su estructura química puede formar un N-óxido, en un N-óxido, o en el caso de la presencia de un N-óxido convertirlo en la amina libre o la sal de una amina.

La síntesis de los productos de la invención también se puede desarrollar basándose en tres materiales de partida, siendo posible cualquier variación de los componentes que conduzca a las estructuras de la invención. Para mayor simplicidad, se describen las posibles síntesis mediante estos tres componentes; sin embargo, no se pretende que constituye ninguna restricción más allá de la síntesis.

Por ejemplo, el componente A puede ser una espiro-amina:



Por ejemplo, el componente B puede ser un derivado de aminoácido:



y

por ejemplo, el componente C puede ser un aminonitrilo:



Una ruta preferida, a partir de estos tres materiales de partida seleccionando derivados adecuados de estos componentes, por ejemplo precursores protegidos o modificados o precursores con estereoquímica definida, para preparar los compuestos de la invención es mediante reacciones de acoplamiento adecuadas, posiblemente después de activación con reaccionantes reactivos tales como los reaccionantes de acoplamiento de péptidos conocidos o reaccionantes que conducen a los precursores de urea activados. Describe métodos de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, Bodanszky (M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, 2nd ed, Springer, Berlín, 1993). Describe grupos protectores, su introducción, escisión y estabilidad, por ejemplo, Greene (T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, Wiley, New York, 1999). La preparación de ureas la describen con detalle, por ejemplo, G. Sartori; R. Maggi, *Acyclic and cyclic ureas. Science of Synthesis* (2005), 18, 665-758.

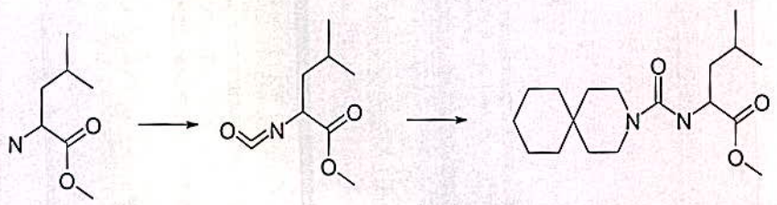
Se pueden usar muchos reaccionantes de activación y acoplamiento diferentes adecuados que conocen los expertos en la técnica, y algunos que difieren en su química. Simplemente a modo de ejemplo, se mencionan las carbodiimidas, sales de uronio o ésteres clorofórmicos para la activación del ácido carboxílico, y de fosgeno, carbonildiimidazol o ésteres clorofórmicos, para preparar precursores de urea activados, y de ácido clorosulfónico o trióxido de azufre para preparar precursores de sulfonilurea activados.

Igualmente, también se puede variar la secuencia de acoplamiento, o el componente individual o la unidad de dos componentes (que se ha obtenido por acoplamiento de dos componentes adyacentes individuales) en el que se lleva a cabo la activación, o los diferentes grupos protectores que se van a usar, seguido de la adición del componente que todavía está ausente o los componentes que todavía

están ausentes. También se pueden cambiar los grupos protectores, por ejemplo las escisiones del grupo protector cuando se completa el acoplamiento o al final de la síntesis, para preparar el compuesto de las fórmulas I y Ia.

Además, el compuesto de las fórmulas I y Ia se puede preparar por la vía 1a:

Vía 1a

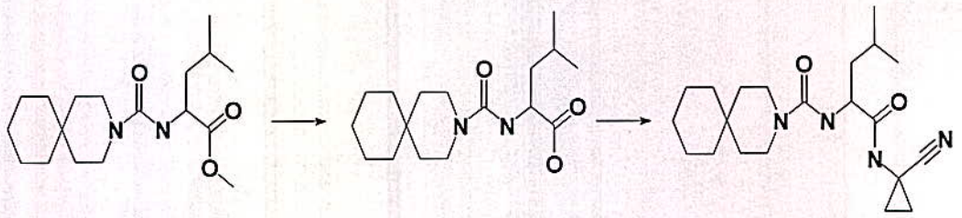


El componente B, derivado de aminoácido, usado es un éster adecuado, por ejemplo, un éster de metilo, pero también son posibles muchos otros grupos protectores éster.

El derivado se activa en el nitrógeno para dar un precursor de urea, por ejemplo por reacción con tiofosgeno, difosgeno o el propio fosgeno, para dar un isocianato, de modo que se forma una urea por reacción posterior con la espiroamina A. Sin embargo, también son posibles muchos otros tipos de activación; por ejemplo, la reacción con carbonildiimidazol da la imidazolida activada, la reacción con cloroformiato de 4-nitrofenilo da el correspondiente carbamato, y la reacción con diferentes reactivos de carbonato activantes similares tales como carbonato de bis-succinimidilo o carbonato de bis(4-nitrofenilo) dan los correspondientes derivados. Los derivados análogos que contienen azufre (análogos de tiourea) se pueden obtener de forma correspondiente usando el tiofosgeno.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la fuerza de activación de los reactivos listados es diferente, es decir, la reacción posterior con la espiroamina secundaria puede proceder a diferente velocidad o dar rendimientos muy distintos o subproductos.

Además, puede ser necesario conseguir una preactivación sililando la amina, por ejemplo, con cloruro de trimetilsililo o bistrimetilsililacetamida, o bistrifluorometiltrimetilsililacetamida, con el fin de que el precursor de urea realmente activado se pueda formar más fácilmente. Además, en algunos casos puede ser ventajoso proceder a partir de un aminoácido libre y sililarlo tanto en el nitrógeno como en el ácido carboxílico con uno de los reactivos de sililación mencionados u otros reactivos de sililación adecuados, y después formar el isocianato.

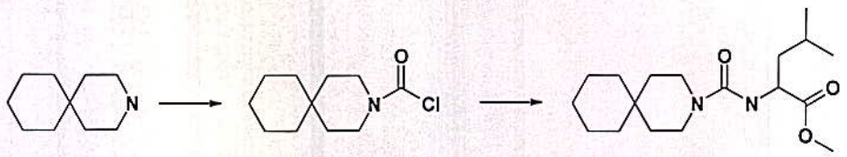


Después, el éster se escinde en condiciones que produzcan un nivel mínimo de reacciones secundarias en la molécula, en el caso del éster de metilo preferiblemente en condiciones básicas, por ejemplo con NaOH o LiOH como base, y es aconsejable evitar exceso de base o tiempos de reacción largos. En el caso de un grupo protector sililo, también puede ser suficiente el tratamiento acuoso, posiblemente con adición de un poco de ácido mineral para conseguir la escisión del éster.

Antes de que se pueda formar el enlace amida con el tercer componente, el aminonitrilo, el ácido carboxílico generalmente se libera de la sal con un ácido mineral después de la escisión básica.

Posteriormente, el acoplamiento peptídico se puede hacer por una multitud de métodos que conocen los expertos en la técnica, como ya se ha mencionado antes, si es adecuado con adición de reactivos auxiliares adicionales para aumentar la eficacia de acoplamiento o suprimir la racemización.

Vía 1b:

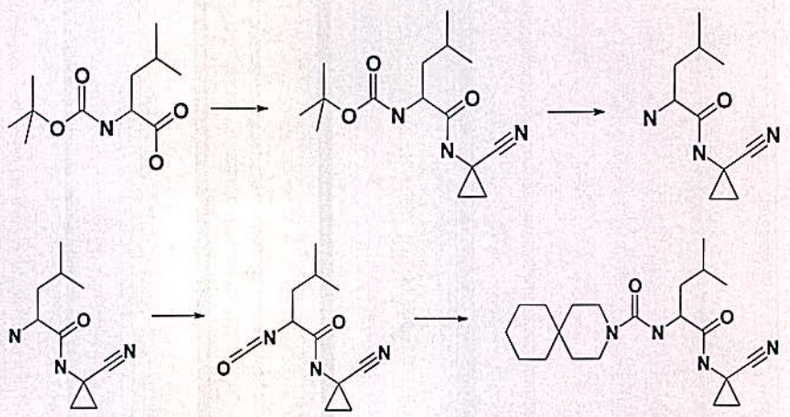


Se usan los mismos componentes que los descritos en la vía 1a. Sin embargo, en contraste con la vía 1a, la activación para dar el precursor de urea no se efectúa en el componente B, el derivado de aminoácido, sino en el componente A, la espiroamina. Sin embargo, puesto que es una amina secundaria, a menudo las reactividades y los rendimientos cambian comparado con la vía 1a.

Por ejemplo, se puede activar la espiroamina como el derivado de clorocarbonilo por reacción con fosgeno, trifosgeno o difosgeno, y después hacer reaccionar el último con el éster de aminoácido mencionado. El aminoácido mencionado también se puede usar en la forma sililada activada.

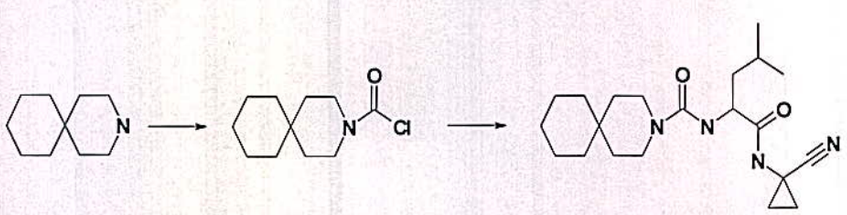
La reacción posterior, es decir la liberación del ácido carboxílico y el acoplamiento con el componente amina C, se realiza entonces como se ha descrito en 1a.

Vía 2a



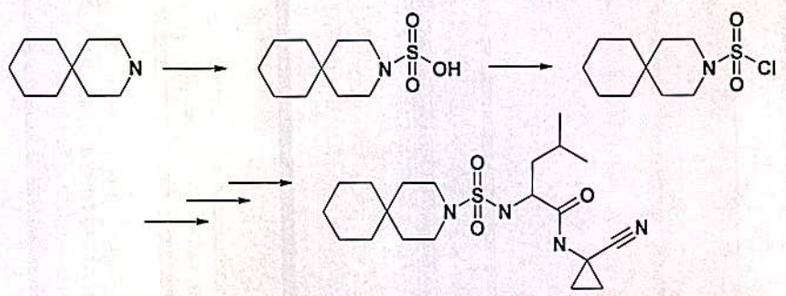
El material de partida es un derivado de aminoácido B protegido en el N terminal. Este se acopla primero con el aminonitrilo C; en esta reacción se pueden usar otra vez los métodos conocidos de formación de enlace peptídico. Posteriormente, el grupo protector N-terminal se elimina y el producto de eliminación se convierte en el precursor de urea activado como se describe en 1a. En algunas circunstancias, aquí es particularmente importante usar grupos protectores cuyas condiciones de escisión sean compatibles con los grupos funcionales en la molécula B-C global. Este derivado activado, por ejemplo, el isocianato, posteriormente se hace reaccionar con la espiroamina para dar el compuesto de la invención I.

Vía 2b:



Alternativamente, de forma análoga a la vía descrita en 1b, aquí también se puede activar primero la espiroamina A con el fin de llevar a cabo después la reacción con el componente B-C para dar la urea.

Las clorosulfonilaminas o sulfonilureas de la invención se preparan de acuerdo con el siguiente esquema:



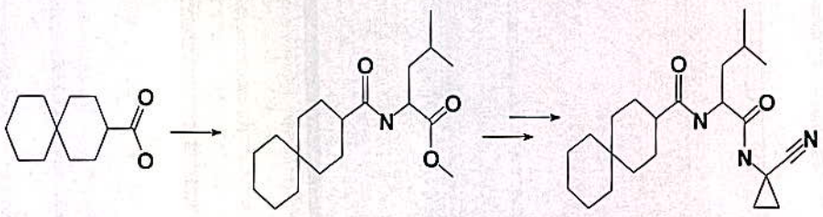
La síntesis de las sulfonilureas está ampliamente descrita. Un método usado con frecuencia se desarrolla por una activación de las aminas para dar cloruros de sulfonilo por reacción preferiblemente con ácido clorosulfónico, y posterior cloración del ácido sulfónico resultante, por ejemplo, con pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, seguido de la reacción con el segundo componente amino y una base adecuada. Igualmente, también se puede usar SO_3 en la primera etapa de la síntesis.

Además, también se puede lograr la conversión deseada con cloruro de sulfonilo.

Se prefiere llevar a cabo la reacción en una unidad de espiroamina secundaria, seguido de la reacción, por ejemplo, de la aminoácido-amina, protegida en forma del éster. Posteriormente, el éster se escinde y se hace reaccionar con la unidad de aminonitrilo.

Alternativamente, también se puede hacer reaccionar la unidad de espiro activada con el aminoácido-amidonitrilo, preparado a partir del aminoácido protegido en el N terminal por acoplamiento con la unidad de aminonitrilo, seguido de la escisión del grupo protector.

Las bisamidas se preparan partiendo de las unidades de aminoácidos de acuerdo con el siguiente esquema:



Cuando la unidad de espiro no está presente como una amina secundaria sino como un ácido carboxílico, se produce la unión al aminoácido por un enlace amida. Esto se puede hacer primero en la síntesis, en cuyo caso se usa un éster de aminoácido seguido, como se ha descrito antes en el caso 1b análogo, de escisión del éster y acoplamiento amida con la unidad de aminonitrilo, o como segunda etapa de

acoplamiento cuando se usa una unidad de aminoácido-amidonitrilo, en cada caso acompañado de las manipulaciones adecuadas del grupo protector, como se ha descrito antes en el caso 2b.

Cada uno de los átomos de carbono ópticamente activos en los compuestos de la invención en las fórmulas I y Ia, puede estar presente de forma independiente en la configuración R o S. Los compuestos de las fórmulas I o Ia pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas en cualesquiera proporciones de los enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de sus racematos o pares diastereoisómeros enantiómeros. La presente invención se refiere por lo tanto, a enantiómeros puros y mezclas de los enantiómeros, e igualmente a diastereoisómeros puros y mezclas de los diastereoisómeros. La invención igualmente abarca mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de las fórmulas I y Ia, e igualmente todas las posibles proporciones de mezclas de estos estereoisómeros en las mezclas. En el caso de que los compuestos de las fórmulas I y Ia estén presentes en forma de isómeros E o Z, o isómeros cis o trans, o como un "espirano", la invención se refiere en cada caso tanto a los isómeros E puros e isómeros Z puros, y los isómeros cis puros o trans puros, e igualmente, de forma totalmente análoga, a los correspondientes espiroisómeros, como también a las mezclas E/Z o cis/trans en cualquier proporción. La invención igualmente abarca todas las formas tautómeros de los compuestos de la invención de las fórmulas I y Ia.

El compuesto de las fórmulas I y Ia, cuando se encuentra como una mezcla de diastereoisómeros o enantiómeros o se obtiene como mezclas de los mismos en la síntesis seleccionada, se separa en los estereoisómeros puros, por cromatografía en un material de soporte quiral o aquiral, o cuando el compuesto racémico de las fórmulas I y Ia puede formar sales, se separa por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como auxiliar quiral. Las fases estacionarias quirales adecuadas para la separación de enantiómeros por cromatografía en capa fina o en columna son, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificada (llamadas fases de Pirkle) y carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Para propósitos analíticos, también se pueden usar métodos de cromatografía de gases en fases estacionarias quirales después de la derivatización adecuada que conocen los expertos en la técnica. Para la separación en enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, en general se usan bases disponibles en el comercio tales como las bases (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, quinina, L-lisina o L- y D-arginina para formar las sales diastereoisómeras con diferente

solubilidad, el componente menos soluble se aísla en forma de un sólido, el diastereoisómero más soluble se separa de las aguas madres, y los enantiómeros puros se obtienen de las sales diastereoisómeras así obtenidas. De manera similar en principio, los compuestos racémicos de fórmulas I y Ia que contienen un grupo básico, por ejemplo, un grupo amino, se pueden convertir en enantiómeros puros con ácidos ópticamente activos, por ejemplo ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, y también ácido (+)- y (-)-mandélico. También se pueden convertir los compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina en los correspondientes ésteres o amidas con aminoácidos enantioméricamente puros opcionalmente protegidos en el N o activados de forma correspondiente, o al contrario, se pueden convertir ácidos carboxílicos quirales en las amidas con aminoácidos enantioméricamente puros con el carboxi protegido, o en los ésteres quirales correspondientes con ácidos hidroxicarboxílicos enantioméricamente puros, tales como ácido láctico. La quiralidad del radical aminoácido o alcohol introducido en la forma enantioméricamente pura después se puede usar para separar los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereoisómeros que ahora están presentes, por cristalización o cromatografía en fases estacionarias adecuadas, y después escindiendo otra vez el resto molecular quiral introducido por métodos adecuados.

Además, para algunos de los compuestos de la invención se pueden usar materiales de partida diastereoisómeros o enantiómeros puros para preparar las estructuras de la cadena principal. Esto también permite usar procedimientos diferentes o simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado de antemano en forma de enantiómeros o diastereoisómeros puros por procedimientos de la bibliografía. Para este fin también se pueden usar, por ejemplo, procedimientos enzimáticos. Se pueden usar aquellos procedimientos enzimáticos que proceden de forma enantioselectiva o diastereoselectiva en una etapa de síntesis, es decir, dan un compuesto selectivamente, o también en el sentido de una síntesis enzimática cinética o escisión de forma que, por ejemplo, un enantiómero o diastereoisómero que ya está presente en la reacción enzimática se convierte de forma muy preferente, por ejemplo, en el sentido de una acilación o esterificación o escisión de acilo o escisión de éster selectivos. Las reacciones que se usan satisfactoriamente son, por ejemplo, reacciones de acilación con escisiones con lipasas o acilasas de compuestos N-acetilo, o esterificaciones mediadas por proteasas en disolventes orgánicos o escisiones de ésteres, pero también se pueden concebir muchas otras posibilidades.

Cuando se usan derivados de aminoácidos, con frecuencia ya están disponibles en el comercio en forma de enantiómeros puros. Sin embargo, en el caso de aminoácidos no proteinogénicos, a menudo también se pueden preparar a partir de precursores naturales enantiómeros o diastereoisómeros puros, por ejemplo a partir de aminoácidos proteinogénicos u otros materiales de partida naturales quirales del grupo quiral, o bien estos precursores se obtienen en forma ópticamente pura por uno de los métodos de separación mencionados o mediante el uso de diferentes tipos de procedimientos enzimáticos y se usan de forma correspondiente en la síntesis.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de las fórmulas I y Ia pueden estar presentes en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren las sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos y sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos. La presente invención también incluye todos los solvatos de los compuestos de las fórmulas generales I y Ia, tales como hidratos estequiométricos y no estequiométricos o aductos de alcohol.

La preparación de sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de las fórmulas I y Ia que pueden formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza de una forma conocida. Los compuestos ácidos de las fórmulas I y Ia forman sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o amonio opcionalmente sustituido con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógenocarbonatos, alcóxidos y amoniaco, o bases orgánicas, por ejemplo, metilamina, dimetilamina, etilamina, trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Cuando los compuestos de las fórmulas I y Ia tienen grupos básicos, también se pueden preparar sales de adición de ácido estables con ácidos fuertes. Para este propósito, son ácidos útiles tanto ácidos inorgánicos como ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido hemisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, ácido ciclohexilamidosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glicerofosfórico, ácido láctico, ácido málico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido palmítico, ácido esteárico o ácido trifluoroacético. Los hidratos de los compuestos de las fórmulas I y Ia se pueden

preparar, por ejemplo, por (re)cristalización en una mezcla de disolvente orgánico-acuoso, por ejemplo, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano, etanol o metanol.

A la inversa, se pueden preparar las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de las fórmulas I y Ia a partir de las sales correspondientes. Por ejemplo, un compuesto de las fórmulas I y Ia, se puede liberar de su forma de sal ácida por tratamiento con bases adecuadas (tales como solución de amoniaco, solución de hidróxido sódico). En algunos casos especiales, el tratamiento con oxiranos también puede producir una liberación; por ejemplo, los hidrocloruros se pueden liberar por tratamiento con metiloxirano, en particular en el caso de derivados de aminoácidos. Los compuestos de las fórmulas I y Ia que están presentes en forma de su sal de base, se pueden convertir en la forma de ácido libre por tratamiento con ácidos adecuados (ácido cítrico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

Los compuestos con nitrógeno de las fórmulas I y Ia también pueden estar presentes en forma de sus N-óxidos. Estos se pueden preparar por diferentes procedimientos que conocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, una forma no oxidada de un compuesto de las fórmulas I y Ia se puede oxidar a los correspondientes N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante adecuado (ácido trifluoroacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido metacloroperbenzoico) en disolventes orgánicos inertes adecuados. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de las fórmulas I y Ia también se pueden preparar usando materiales de partida o productos intermedios en forma de sus N-óxidos o prepararlos como tales.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia en su forma no oxidada también se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de las fórmulas I y Ia por tratamiento con agentes de reducción (tales como azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, diferentes borohidruros, tricloruro o tribromuro de fósforo y similares) en disolventes orgánicos inertes adecuados.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia que llevan simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido, por ejemplo un grupo amino o guanidinio y un grupo carboxilo, también pueden estar presentes en forma de sus iones híbridos (betaínas), que de la misma forma están incluidos en el alcance de la presente invención.

La invención abarca también todas las sales de los compuestos de las fórmulas I y Ia que debido a su baja tolerancia fisiológica, no se pueden usar directamente en principios farmacéuticamente activos, pero se usan, por ejemplo, como productos intermedios en la ruta de preparación de los compuestos de la invención, o como

materiales de partida para la síntesis de las sales fisiológicamente tolerables. La invención abarca además derivados y modificaciones de los compuestos de las fórmulas I y Ia, por ejemplo, profármacos, formas protegidas y otros derivados fisiológicamente tolerables, y metabolitos igualmente activos o activables secundariamente de los compuestos de las fórmulas I y Ia. En particular, la invención abarca profármacos y formas protegidas de los compuestos de las fórmulas I y Ia que se pueden convertir en los compuestos de las fórmulas I y Ia en condiciones fisiológicas. Los profármacos adecuados de los compuestos de las fórmulas I y Ia son en particular los derivados químicamente modificados cuyas propiedades se modifican de la forma deseada, por ejemplo, en relación con mejor solubilidad, biodisponibilidad, absorción o exposición o duración prolongada de la acción. Los expertos en la técnica conocen los posibles profármacos y están ampliamente descritos en la bibliografía.

La invención también se refiere a medicamentos caracterizados por un contenido activo de al menos un compuesto de las fórmulas I y Ia y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de las fórmulas I y Ia, y/o una forma estereoisómera o no estereoisómera del compuesto de las fórmulas I y Ia junto con un vehículo, aditivo y/u otros principios activos y auxiliares fisiológicamente compatibles y farmacéuticamente adecuados.

Debido a las propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención son adecuados para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todos los trastornos que se pueden tratar por la inhibición de las cisteína-proteasas, en particular de las catepsinas. Son adecuados tanto para el tratamiento agudo como para la terapia a largo plazo. Los inhibidores de catepsina se pueden usar en el caso de la degradación ósea anormalmente elevada, alergias, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, SDRA, trombosis arterial, asma, ateromas, aterosclerosis, trastornos autoinmunitarios, infecciones bacterianas, bronquiolitis, hemorragia cerebral, isquemia cerebrovascular, enfermedad de Huntington, inflamaciones crónicas, PDIC (poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Crohn, diabetes (en particular la forma juvenil), enfisema, encefalomielitis, endometriosis, trastornos respiratorios inflamatorios, pancreatitis inflamatoria, epilepsia, trastornos caracterizados por angiogénesis potenciada, elastolisis con paso respiratorio excesivo, injertos de tejidos, gingivitis, glomerulonefritis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis, infección por VIH, enfermedad de Huntington, hipercalcemia, EII, deterioro inmunitario, cistitis intersticial, fractura ósea, pérdida ósea,

cánceres, lupus eritematoso, malaria, leucodistrofia metacrómica, osteogénesis metastatizante, metástasis, esclerosis múltiple, mieloma múltiple, distrofia muscular, miastenia grave, trastornos neurodegenerativos, dolor neuropático, (en particular dolor neuropático crónico; pero también neuropatía diabética, neuralgia posterapéutica, neuralgia del trigémino, polineuropatía diabética dolorosa, dolor postinfarto cerebral, dolor postamputación, dolor mielopático o radiculopático, dolor facial atípico y síndromes de tipo causalgia), rechazo de órganos en trasplantes, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, pénfigo vulgar, periodontitis, ruptura de placa, neumocistis carinii, neumonitis, psoriasis, reestenosis, artritis reumatoide, escleroderma, lupus eritematoso sistémico, traumatismo (cerebral, médula espinal), invasión celular de tumor, infecciones víricas, pérdida de dientes, y preferiblemente, pero no exclusivamente, en los siguientes tipos de cáncer: cáncer de pecho, cáncer intestinal, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, tumor cerebral, sarcoma de Kaposi, leucemia (célula B y T), cáncer de pulmón, cáncer de nódulos linfáticos, cáncer pancreático, cáncer de próstata y sarcomas.

Puesto que muchos compuestos de esta invención son en particular inhibidores de las cisteína-catepsinas B, K y S, preferiblemente se pueden tratar trastornos en los que dichas catepsinas contribuyen a la patología o/y síntomas. Esto se refiere en particular a: dolor, en especial dolor neuropático, osteoartritis, osteoporosis y diferentes tipos de cáncer. Igualmente se refiere a diferentes trastornos (auto)inmunitarios, en particular del tipo reumatoide, que igualmente ya se han listado antes, y trastornos caracterizados por elastolisis excesiva, en particular del tipo EPOC, y trastornos relacionados listados antes, y también trastornos cardiovasculares caracterizados por cambios vasculares, tales como la aterosclerosis.

Los medicamentos de la invención se pueden administrar por vía extravascular, por ejemplo intramuscular, subcutánea, intraocular, intraarticular, intrasinovial, peroral, oral (bucal, perlingual, sublingual), rectal, vaginal, (trans)dérmica, pulmonar (inhaladora) o nasal o intravascular, por ejemplo intravenosa, intraarterial o intracardiaca, en cada caso en forma de inyección o infusión. Se prefiere la forma de administración oral.

La invención también se refiere a un procedimiento para producir un medicamento, que comprende poner un compuesto de las fórmulas I o Ia en una forma de administración adecuada con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente compatible y opcionalmente otros principios activos, aditivos o

auxiliares adecuados.

Las formas de formulación sólidas adecuadas o farmacéuticas son, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos recubiertos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, jugos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, y también preparaciones con liberación prolongada del principio activo en cuya producción se usan auxiliares habituales tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, recubrimientos, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromas, edulcorantes y solubilizantes. Los auxiliares usados con frecuencia incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de pescado, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicoles y disolventes tales como agua y alcoholes mono y polihídricos tales como glicerol.

Además, en particular en la producción de suspensiones, también se pueden usar compuestos con propiedades superficiales específicamente estabilizadas bastante particulares. Estas incluyen, por ejemplo, trituración en seco o en húmedo, micronización, secado por atomización, producción de nanocristales y procedimientos similares, en los que el cambio de las propiedades superficiales permite, por ejemplo, la mejora de las solubilidades o en especial cinéticas de disolución, con lo cual se logra, por ejemplo, una mejor absorción del compuesto particular en el organismo.

Las preparaciones farmacéuticas se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, y cada unidad contiene una dosis particular del compuesto de la invención de las fórmulas I y Ia como constituyente activo. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 5000 mg, pero preferiblemente de aproximadamente 50 a 1000 mg, y en el caso de soluciones de inyección en forma de ampolla, de hasta aproximadamente 500 mg, pero preferiblemente de aproximadamente 20 a 200 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto de aproximadamente 70 kg de peso, según la actividad del compuesto de las fórmulas I y Ia, están indicadas dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 5000 mg del principio activo, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a 1000 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias también pueden ser adecuadas dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria se pueden administrar con una sola dosis en forma de una sola unidad de dosificación o como una pluralidad de unidades de dosificación menores, o por administración múltiple de

dosis divididas a intervalos particulares.

Los inhibidores del tipo mencionado se pueden administrar incluso como monoterapia o combinados o junto con otros medicamentos.

Los productos finales en general se determinan por métodos de espectrometría de masas (FAB, ESI-MS) y RMN-^{1}H (en general, salvo que se indique lo contrario, 500 MHz en DMSO-D6); en cada caso se especifica el pico principal o los dos picos principales. Las temperaturas se presentan en grados Celsius. Las abreviaturas utilizadas o se explican o corresponden a las convenciones habituales.

Los materiales de partida o los productos intermedios de síntesis se pueden obtener en el comercio o se preparan como se ha citado o descrito.

El 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-7-azaespiro[4.5]decano, 1-oxa-7-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y también análogos o derivados sustituidos o disustituidos con alquilo se preparan como se describe en el documento WO01/87838.

El 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, 1-oxa-4,8-diazaespiro[4.5]decano, 1,5-dioxa-9-azaespiro[5.5]undecano, 1-oxa-5,9-diazaespiro[5.5]undecano o derivados similares y sustituidos se preparan como en el documento EP 0621267. El método conocido también se puede usar con éxito calentando el precursor de ceto (por ejemplo la piperidona protegida) con dioles y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico con un separador de agua.

El 3-azaespiro[5.5]undecano también se puede obtener, por ejemplo, a partir de 3-azaespiro[5.5]undecano-2,4-diona; se aplica lo mismo para compuestos espiránicos carbocíclicos similares. La reducción se puede realizar con $LiAlH_4$.

La 2-metil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, derivados diferentemente sustituidos en 2, ureas análogas y aminas se describen en *J. Med. Chem.* 47 (8), 2037-61 (2004), o se pueden obtener a partir de productos descritos en esta memoria por reacciones adicionales, por ejemplo reducción. En esta publicación también se describen espiro-hidantoinas y lactamas con formación de amida inversa (es decir, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona y derivados), y también imidas.

Hay muchos indanos, indenos, tetralonas y tetralinas espirocíclicos disponibles en el comercio.

La preparación del 6-azaespiro[2.5]octano y muchos otros compuestos espiránicos está descrita en *Bull. Soc. Chim. France* 10, 2572-81 (1964).

Abreviaturas utilizadas:

trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre BAST

terc-butilo	tBu
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	Binap
cloruro de bis(oxo-3-oxazolidinil)fosforilo	BOP-Cl
dibencilidenacetona	dba
diclorometano	DCM
diciclohexilcarbodiimida	DCC
cianuro de dietilfosforilo	DEPC
diisopropiletilamina	DIPEA
4-dimetilaminopiridina	DMAP
N,N-dimetilformamida	DMF
dimetilsulfóxido	DMSO
1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	DPPF
hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	EDCI
equivalentes	eq.
saturado	sat.
hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	HATU
7-aza-1-hidroxibenzotriazol	HOAt
diisopropilamiduro de litio	LDA
metanol	MeOH
solución de cloruro de metilmagnesio	sol. MeMgCl
metil-terc-butil-éter	MTBE
N-bromosuccinimida	NBS
N-clorosuccinimida	NCS
N-yodosuccinimida	NIS
N-etilmorfolina	NEM
temperatura ambiente de 20°C a 25°C	T.a.
singlete ancho	s_a
tetrahidrofurano	THF
ácido trifluoroacético	TFA

Tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio TOTU

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga a los métodos generales o específicos especificados antes.

Ejemplo 1: (*S*)-2-Benciloxicarbonilamino-3-clorocarbonilpropionato de metilo

Se disolvió Z-asp-OMe (175 g, 622 mmol) en THF (1750 ml) y se mezcló con 2 ml de DMF. Se disolvieron 86,9 g (684 mmol) de cloruro de oxalilo en 200 ml de THF (ligeramente exotérmica), se volvió a enfriar a temperatura ambiente (T.a.) y se añadió gota a gota a la solución del aminoácido en 1 hora (h). Después de otra hora a T.a., se pasó inicialmente un chorro de nitrógeno por la solución durante 10 min, se concentró en un rotavapor a un máximo de 30ºC y se coevaporó repetidamente con tolueno. El sólido blanco sucio resultante se secó hasta peso constante a vacío (aproximadamente 1,5 mbar) y después se hizo reaccionar sin más purificación. Rendimiento: 186,6 g (cuantitativo).

Ejemplo 2: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4-oxopentanoato de metilo

Se introdujo bromuro de cobre (I) (60,9 g, 425 mmol, 1,2 equivalentes (eq.)) en un matraz de 4 bocas de 3 litros (con embudo de adición, termómetro interno, entrada de argón, septum de caucho, en un baño de enfriamiento) y se mezcló con 250 ml de THF. Se cargó inicialmente un matraz separado a 10ºC con bromuro de litio (75 g, 864 mmol, 2,4 eq.) y se mezcló con 470 ml de THF en argón. Tras completarse la disolución y volver a enfriar a T.a., esta solución se transfirió a la suspensión del bromuro de cobre. La solución entre incolora y ligeramente verdosa resultante se enfrió a -60ºC, y se añadió cloruro de metilmagnesio (141 ml de una solución 3,0 M en THF, 423 mmol) en el espacio de 15 min. Se formó un precipitado amarillento espeso y la temperatura subió a T.a. Después de enfriar de nuevo a -60°C, la disolución del ejemplo 1 (preparada a partir de 106 g de (*S*)-2-benciloxicarbonilamino-3-clorocarbonilpropionato de metilo, 353 mmol, y 360 ml de THF) se añadió a lo largo de aproximadamente 30 min y la temperatura se mantuvo por debajo de –25°C. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 1 h más, y se añadió cloruro amónico sólido (30 g) a –15°C. Después de 2 h más, la mezcla se filtró, el filtrado se diluyó con 400 ml de heptano y se añadieron 200 ml de solución saturada de cloruro amónico. Una vez agitada la mezcla a T.a. durante 1 h, se separó la fase orgánica y se lavó repetidamente, y las fases acuosas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron en un rotavapor a presión reducida y se cromatografiaron en 1 kg de gel de sílice con acetato de etilo/heptano 1:3 a 1:1. Después de combinar los productos y secar a presión reducida, se obtuvieron 83 g (84% de rendimiento) de un sólido blanco. RMN-^{1}H (300

MHz, $CDCl_3$): 7,4 (m, 5H); 5,78 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,6 (s, 1H); 3,75 ("s", 3H); 3,3-2,9 (2dd, 2H); 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 3: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4-oxoheptanoato de metilo

La preparación se realizó de forma análoga al ejemplo 2, con la diferencia de que ahora se usó cloruro de N-propil-magnesio (2 M en éter dietílico) y no se hizo la purificación cromatográfica. En su lugar, el producto bruto oscuro resultante se recogió en DCM/heptano 1:1 y se filtró a través de Celite. Después de tratamiento con carbón activado y filtración, se obtuvo el producto deseado con 93% de rendimiento.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,4 (m, 5H); 5,78 (m, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,6 (s, 1H); 3,73 ("s", 3H); 3,3-2,9 (2dd, 2H); 2,4 (m, 2H); 1,6 (m, 2H, superposición); 0,9 (m, 3H).

Ejemplo 4: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4,4-difluoropentaoato de metilo

Se cargó inicialmente BAST (Deoxofluor, 60 g, 271 mmol, 2,95 eq.) en un matraz de 1 litro hecho de plástico inerte y se mezcló con la cetona del ejemplo 2, disuelta/suspendida en 40 ml de diclorometano. Después de un tiempo de reacción de 1 día y otra vez después de 12 h, se añadieron en cada caso 25 ml (113 mmol) de BAST y la mezcla se agitó más a T.a. Después de otras 12 h, se añadió diclorometano y la solución resultante se añadió rápidamente gota a gota a una solución saturada de hidrógenocarbonato sódico enfriada con hielo manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo repetidamente con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 N y con solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después el aceite marrón se cromatografió en gel de sílice (heptano/MTBE 3:1 a 2:1).

Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron por evaporación a presión reducida.

Rendimiento: 22,3 g, 56%. RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,4 (m, 5H); 5,45 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,6 (s, 1H); 3,78 ("s", 3H); 2,4 (m, 2H); 1,7 (m, 3H).

Ejemplo 5: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4,4-difluoroheptanoato de metilo

La preparación se realizó de forma análoga al ejemplo 4.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,4 (m, 5H); 5,46 (m, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,6 (m, 1H); 3,77 ("s", 3H); 2,4 (m, 2H); 1,8 (m, 2H, superposición); 1,5 (m, 2H); 0,95 (m, 3H).

Todas las demás reacciones en la serie de los derivados del ácido 4,4-

difluoroheptanoico para dar los productos finales de la invención se llevaron a cabo enteramente de forma análoga a los correspondientes derivados de ácido pentanoico.

Ejemplo 6: Hidrobromuro de (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo

Se mezclaron 10 g del compuesto del ejemplo 4 a T.a. con 35 ml de HBr al 33% HBr en ácido acético glacial y se agitó durante 40 min. Posteriormente, se añadieron 400 ml de éter dietílico frío y la mezcla de reacción se almacenó a 4ºC durante 3 h. El producto precipitado se filtró con succión a través de una frita de vidrio, se lavó completamente con éter frío y se separaron los residuos de disolventes a presión reducida. Se puede usar directamente en la siguiente reacción. Rendimiento: 6,67 g (82%)

RMN-^{1}H: 8,5 (s_a, 3H); 4,3 (t, 1H), 3,76 (s, 3H); 2,53 (m, 2H); 1,7 (t, 3H).

Ejemplo 7: (S)-4,4-Difluoro-2-isocianatopentanoato de metilo

Se cargó inicialmente el compuesto del ejemplo 6 (6,76 g, 28,8 mmol) y se disolvió en 240 ml de diclorometano y 9,46 ml (117 mmol, 4,05 eq) de piridina, se enfrió a 0°C en un baño de hielo durante 15 min y se mezcló con 19,86 ml de una solución de fosgeno al 20% en tolueno (37,54 mmol, 1,3 eq) en el espacio de 20 – 30 segundos. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h más, y después la mezcla de reacción se extrajo con HCl 0,5 M frío y hielo. Las fases de agua se volvieron a extraer con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con hielo y solución saturada de NaCl, después se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron del desecante. La concentración por evaporación a presión reducida dejó 5,21 g de aceite marrón (correspondiente a un rendimiento de 94%), que después se hizo reaccionar directamente.

Ejemplo 8: Ácido (S)-2-[(3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico

Se disolvieron 252 mg (1,3 mmol) del isocianato del ejemplo 7 a 0°C en 5 ml de THF y se mezclaron con 109 mg (3,25 mmol, 2,5 eq.) de hidrógenocarbonato sódico y 209 mg (1,37 mmol, 1,05 eq.) de 3-azaespiro[5.5]undecano. La mezcla se agitó durante una noche, se separaron las sales precipitadas y la mezcla de reacción se trató directamente con 2,5 ml de solución de LiOH 1 M (2,5 mmol, 1,9 eq.). La reacción se siguió por HPLC-EM. Cuando hubo desaparecido completamente el pico de masas del reaccionante, la mezcla se acidificó con cuidado con HCl diluido y el producto se aisló por extracción con acetato de etilo, se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico

y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 440 mg (cuantitativo). El producto bruto se usó directamente en el siguiente acoplamiento de amida.

Ejemplo 9: N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida

El producto bruto del ejemplo 8, el ácido (S)-2-[(3-azaespiro[5.5]undecano-3-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico, se disolvió en 6 ml de THF/DMF 2:1 y se mezcló con 161,8 mg (1,365 mmol, 1,05 eq.) de hidrocloruro de 1-amino-1-ciclopropilnitrilo y 176,9 mg (1,3 mmol, 1 eq.) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, se enfrió a 0°C y se mezcló con 250 mg (1,3 mmol, 1 eq.) de EDCI y con 0,496 ml (3,9 mmol, 3 eq.) de N-etilmorfolina. Posteriormente, la mezcla se agitó de 0°C a T.a. durante 2 h, se destiló el THF a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo agitando con HCl muy diluido, solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl. Después de concentrar la fase orgánica, se llevó a cabo directamente una separación por HPLC preparativa (Merck Hibar Purospher RP18, 250x25, gradiente estándar de acetonitrilo-agua-TFA). Las fracciones de producto se combinaron y liofilizaron.

Rendimiento: 222 mg, 43% del teórico.

RMN-^{1}H: 8,82 (s, 1H); 6,6 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,28 (aproximadamente, 4H); 2,29 (m, 2H); 1,7-1,1 (mm, aproximadamente 20H); EM (ESI$^+$): 397,17

Ejemplo 10: Cloruro de 8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonilo

Se cargaron inicialmente 1,57 ml de fosgeno (solución al 20% en tolueno, 2,96 mmol) en 5 ml de dicloroetano y se enfriaron a -20°C, y después se añadió lentamente una mezcla de 8-azaespiro-[4.5]decano (750 mg, 2,96 mmol) y trietilamina (1,28 ml, 9,2 mmol, 3,1 eq.). Después de 30 min, la mezcla se dejó que alcanzara la T.a.; después de 1 h, según la CL-EM todavía quedaba un poco de material de partida, pero también había tres picos nuevos. Posteriormente, la mezcla se añadió a HCl acuoso 2 N, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se secó sobre sulfato sódico; posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación en rotavapor a presión reducida. Rendimiento bruto: 592 mg

Este material se hizo reaccionar directamente sin más purificación. Método general: véase el ejemplo 19.

Ejemplo 11 : (S)-4-Carboximetil-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo

El compuesto está disponible en el comercio o se puede preparar por los métodos de la bibliografía, calentando a reflujo Z-Asp-OH con paraformaldehído en un separador de agua con benceno.

Ejemplo 12: (S)-4-Clorocarbonilmetil-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo

El compuesto del ejemplo 11 se convirtió de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, en el (S)-4-clorocarbonilmetil-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo. El producto así obtenido se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

Ejemplo 13: (S)-5-Oxo-4-(2-oxopropil)oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se cargaron inicialmente CuBr (24,54 g, 168 mmol, 1,2 eq.) y LiBr (29,18 g, 336 mmol, 2,4 eq.) en un matraz secado en el horno en argón, después se disolvieron en 600 ml de THF absoluto y se agitaron a T.a. durante 20 min. Esto dio una solución amarillo-naranja transparente. La mezcla después se enfrió a -78°C, y se le añadió gota a gota solución de MeMgCl (55,46 ml, 168 mmol, 1,2 eq.). Esta llevó a una suspensión amarilla que era difícil de agitar, de modo que se añadieron gota a gota otros 75 ml de THF; posteriormente la mezcla se agitó a -60°C durante 15 min. El cloruro de carbonilo del ejemplo 12 disuelto en aproximadamente 150 ml de THF (41,67 g, 140 mmol) se agitó inicialmente a -60°C y después se añadió lentamente gota a gota. La mezcla de reacción así formada se agitó a esta temperatura durante 1 h. El tratamiento se realizó añadiendo aproximadamente 100 ml de solución saturada de NH_4Cl; la mezcla se agitó vigorosamente a -60°C durante 10 min, después se añadieron 200 ml de heptano y 60 ml de agua y la mezcla se agitó a T.a. durante otros 15 min. Se separaron las fases, y la fase acuosa se mezcló con 50 ml de HCl 1 M (solución verde) y se extrajo dos veces con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de HCl 2 M, solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Posteriormente, se realizó la purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 5:1-2:1); las fracciones con producto se combinaron y se eliminaron los residuos de disolvente a presión reducida. Rendimiento: 21,6 g, 56% del teórico

RMN-^{1}H (250 MHz, 390 K, DMSO-d6): 7,35 (s, 5H) ; 5,43; 5,22 (2 d, 2H); 5,13 (d, 2H), 4,4 (dd, 1H), 3,26, 3,04 (cada uno 2 dd, 2H); 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 14: (S)-4-(2,2-Difluoropropil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo

Se suspendieron 15,52 g del compuesto del ejemplo 13 (56 mmol) en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con agitación con 25 g (20,8 ml, 2,02 eq.) de BAST. Durante 14 días, la mezcla se agitó en argón. Los espectros de CL-EM intermedios mostraron que la conversión todavía no se había completado después de 3 y 9 días. Para el tratamiento, la solución de la reacción se añadió gota a gota a una solución fría de hidrógenocarbonato de sodio (evolución de gas vigorosa) y se agitó más durante aproximadamente 30 min (sin evolución de gas), y después la solución acuosa se extrajo agitando dos veces con DCM. La fase acuosa se ajustó a pH 3 con solución diluida de HCl y se extrajo con agitación con DCM dos veces más. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación a presión reducida. El residuo se cromatografió en gel de sílice con DCM/metanol (a 0-6% de metanol), y las fracciones con producto se combinaron y se eliminaron los restos de disolventes a presión reducida. Rendimiento: 8 g, corresponde a 48% del teórico.

Ejemplo 15: Ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoropentanoico

El compuesto del ejemplo 14 (4,9 g, 16,37 mmol) se disolvió en 30 ml de acetona y se enfrió a 0°C, y después se añadió solución de hidróxido sódico 1 N (32,74 ml, 32,74 mmol, 2 eq.). Durante aproximadamente 2,5 h, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente; el seguimiento de la reacción por CL-EM indicaba conversión completa. A esto le siguió la adición de 20 ml de HCl 1 N, destilación de la acetona a presión reducida y ajuste de la solución a pH de 3 a 4. La mezcla se extrajo dos veces agitando con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación a sequedad a presión reducida. El producto bruto se cromatografió usando gel de sílice con un gradiente de DCM/metanol (0-6% de metanol).

Rendimiento: 4,7 g (cuantitativo).

Ejemplo 16: Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4,4-difluoropentanoico

El compuesto del ejemplo 15 (2,99 g, 10,44 mmol) se disolvió en 40 ml de metanol y se añadieron 580 mg de Pd/C al 10%. La hidrogenación se realizó a 2 bar durante 3 h. Sólo se detectó una pequeña eliminación Z que desaparecía. Se añadieron otros 300 mg de catalizador y se llevó a cabo la hidrogenación durante otras 2 h - conversión baja. Se volvió a añadir la misma cantidad de catalizador y la

hidrogenación se llevó a cabo durante toda la noche; sólo entonces la conversión se había completado. La mezcla se separó por filtración del catalizador y se concentró por evaporación. El residuo se disolvió parcialmente en dioxano/agua (40 ml), y se añadieron carbonato de sodio (700 mg, 0,6 eq), 10,4 ml de solución NaOH 1 N (10,4 mmol, 1 eq.) y 2,6 g de dicarbonato de di-terc-butilo (11,94 mmol, 1,14 eq.). Después de aproximadamente 2 h, la conversión se había completado. La solución se extrajo con éter y se descartó la fase de éter. Posteriormente, la fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico, se filtró del desecante y se concentró por evaporación a presión reducida.

Rendimiento: 950 mg, 36% del teórico.

RMN-^{1}H : 12,8 (s, 1H); 7,25 (d, 1H), 4,11 (t, 1H), 2,3 (m, ancho, 2H); 1,6 (t, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 17: [(S)-1-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]carbamato de terc-butilo

Se disolvieron o suspendieron 1,35 g (5,33 mmol) del producto del ejemplo16, 810 mg (6,83 mmol, 1,3 eq.) de hidrocloruro de 1-amino-1-ciclopropilnitrilo y 943 mg (6,93 mmol, 1,3 eq.) de HOAt en 18 ml de diclorometano, se enfriaron a 0°C y después se mezclaron con 1,33 g (6,93 mmol, 1,3 eq.) de EDCI y 1,76 ml (1,596 g, 13,86 mmol, 2,6 eq.) de NEM. La mezcla se agitó de 0°C a T.a. durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de DCM y se extrajo por agitación con solución de HCl 1 N, solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación a presión reducida. El producto estaba suficientemente limpio para reacciones posteriores.

Rendimiento: 1,5 g, 89% del teórico.

Ejemplo 18: N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-amino-4,4-difluoropentanamida

Para escindir el grupo protector Boc, el compuesto del ejemplo 17 (580 mg, 1,83 mmol) se mezcló con 10 ml de TFA/DCM 1:1 y se agitó a T.a. durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con diclorometano y tolueno, y los residuos de disolventes se separaron con alto vacío. El producto estaba presente como el trifluoroacetato.

Rendimiento: 340 mg.

Ejemplo 19: Método de preparación general: reacción de un cloruro de N-carbonilo con unidades de aminoácidos protegidos en el C terminal

Se disolvió 1 mmol del aminoácido libre que se había protegido en el C terminal o que está presente en forma de amida (por ejemplo, el producto del ejemplo 18 después de liberarlo por tratamiento básico) en 10 ml de THF y se enfrió a 0°C. Después se añadió lentamente el cloruro de ácido del ejemplo 10 (1 mmol disuelto en 5 ml de THF frío) en dos porciones en 60 min. Posteriormente, la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a 50 ml de diclorometano, se lavó con agua y solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato sódico y se concentró por evaporación en rotavapor. El producto aceitoso resultante posteriormente en cada caso se purificó directamente por HPLC (RP-18, acetonitrilo-agua), y las fracciones con producto se liofilizaron. Los rendimientos en este procedimiento de formación de urea eran de aproximadamente 10 a 50% de los teóricos).

Ejemplo 20: (S)-5-Oxo-4-(2-oxo-3-fenilpropil)oxazolidina-3-carboxilato de bencilo

De forma análoga al ejemplo 13, se preparó el (S)-5-oxo-4-(2-oxo-3-fenilpropil)oxazolidina-3-carboxilato de bencilo partiendo del (S)-4-clorocarbonilmetil-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (5,00 g, 16,8 mmol) y 15 ml de una solución de cloruro de bencilmagnesio al 20% (20,2 mmol, 1,2 eq) en THF. El producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 5,0 g, 84% del teórico.

Ejemplo 21: (S)-4-(2,2-Difluoro-3-fenilpropil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo

De forma análoga al ejemplo 14, se preparó el (S)-4-(2,2-difluoro-3-fenilpropil)-5-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo partiendo del (S)-5-oxo-4-(2-oxo-3-fenilpropil)oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (5,00 g, 14,2 mmol) y BAST (12,5 g, 56,60 mmol, 4 eq.). Después de cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol), se obtuvo el (S)-4-(2,2-difluoro-3-fenilpropil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 1,2 g, 23% del teórico

Ejemplo 22: Ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico

De forma análoga al ejemplo 15, se preparó el ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico partiendo del (S)-4-(2,2-difluoro-

3-fenilpropil)-5-oxooxazolidina-3-carboxilato de bencilo (1,2 g, 3,20 mmol). El producto se obtuvo en forma de un aceite amarillo que se usó directamente para las reacciones posteriores.

Rendimiento: 1,02 g, 88% del teórico.

Ejemplo 23: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo

Se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0,61 g, 5,61 mmol, 2 eq) a una solución de ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico (1,02 g, 2,81 mmol) en 40 ml de metanol. Después de terminar la adición, la mezcla se agitó a T.a. durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se usó bruto en la siguiente reacción.

Rendimiento: 1,0 g, 94% del teórico.

Ejemplo 24: (S)-2-Amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo

En un matraz de tres bocas se disolvió (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenil-pentanoato de metilo (1,0 g, 2,65 mmol) en 25 ml de metanol. Tras la evacuación repetida y paso de chorro de argón, se añadieron 350 mg de Pd/C (al 10%). Después de desgasificar y pasar chorro de argón otra vez, la atmósfera de argón se sustituyó por hidrógeno (balón con H_2 gaseoso). La mezcla se agitó a T.a. durante 3 h. Debido a la conversión incompleta, se añadieron otros 350 mg de catalizador y la mezcla se hidrogenó a T.a. durante otras 5 h. Cuando se completó la conversión, la mezcla de reacción se filtró. La mezcla se lavó con 20 ml de metanol y el filtrado se concentró por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un residuo céreo, que contenía además del producto deseado cantidades más pequeñas del producto monodesfluorado y didesfluorado. Este residuo se usó sin más purificación para la posterior reacción.

Rendimiento: 530 mg, 82% del teórico.

Ejemplo 25: (S)-4,4-Difluoro-2-isocianato-5-fenilpentanoato de metilo

Se disolvió en argón el (S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (400 mg, 1,64 mmol) en 20 ml de diclorometano. Se añadió gota a gota a T.a. piridina (520 mg, 4 eq.) y la solución resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla después se enfrió a 0ºC y se mezcló con solución de fosgeno al 20% en tolueno (2,16 ml, 4,1 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a T.a. durante 90 minutos y después se separó el disolvente a presión reducida. La mezcla se codestiló con 10 ml de

tolueno dos veces más. El producto bruto así obtenido se usó para las siguientes reacciones sin más purificación.

Rendimiento: 425 mg, 96% del teórico.

Ejemplo 26: (S)-2-[(8-Azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo

Se disolvió el (S)-4,4-difluoro-2-isocianato-5-fenilpentanoato de metilo (425 mg, 1,58 mmol) en 25 ml de diclorometano. Se añadieron 8-azaespiro[4.5]decano (220 mg, 1,58 mmol, 1 eq.) y DIPEA (269 µl, 204 mg, 1,58 mmol, 1 eq.) a esta solución que se agitó a T.a. durante una noche. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Rendimiento: 245 mg, 38% del teórico.

Ejemplo 27: Ácido (S)-2-[(8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenil-pentanoico

Se disolvió (S)-2-[(8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (240 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de 15 ml de THF y 5 ml de metanol. Se añadió una solución de 42 mg de LiOH (1,76 mmol, 3 eq.) en 5 ml de agua y la mezcla se agitó a T.a. durante 3 h. Después de terminar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH=3 por adición de una solución de HCl 2 M. El disolvente orgánico se separó a presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. Posteriormente, la fase orgánica se lavó otras tres veces con agua y una vez con solución saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 192 mg, 82% del teórico.

Ejemplo 28: N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida

Se añadieron sucesivamente DIPEA (331 µl, 252 mg, 1,95 mmol, 4 eq.), HATU (185 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) e hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (58 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) a una solución del ácido (S)-2-[(8-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico obtenido en forma de un producto bruto

(192 mg, 0,49 mmol) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante una noche y al día siguiente, se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). El compuesto del título se obtuvo en forma de un material cristalino incoloro.

Rendimiento: 34 mg, 15% del teórico.

RMN-^{1}H : 8,83 (s, 1H); 7,48-7,15 (m, 5H); 6,62 (s, 1H); 4,39 (m, 1H); 3,30-3,15 (m, 6H); 2,39 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,65-1,05 (mm, aproximadamente 16H); EM (ESI$^+$): 459,2

Ejemplo 29: 9-Ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,98 mmol) en 10 ml de metanol absoluto. Se añadieron 3 g de tamices moleculares (3 Å, que se habían secado previamente con alto vacío) a esta solución. Después se añadieron sucesivamente en argón, ácido acético glacial (0,55 ml, 10 eq.), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (0,69 ml, 3,5 eq.) y 4,4 ml de una solución de $NaCNBH_3$ 1 M en THF (4,4 mmol, 4,5 eq.). Después de agitar a T.a. durante 20 minutos, la mezcla se calentó a 60°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó sucesivamente con solución de NaOH 1 M y solución de NaCl, y se secó sobre $MgSO_4$. Después de separar el disolvente a presión reducida, se obtuvo el producto en forma de un aceite incoloro.

Rendimiento: 318 mg (cuant.)

Ejemplo 30: 3-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

El 9-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo obtenido como producto bruto (318 mg, 0,98 mmol) se disolvió en 6 ml de diclorometano y se mezcló con 1 ml de una solución de HCl 4 M en dioxano (4 mmol, 4 eq.) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó a T.a. durante aproximadamente 16 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de agua y se liofilizó. Así, se obtuvo el hidrocloruro de 3-ciclopropil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano como producto bruto en forma de un material amorfo incoloro que estaba suficientemente limpio para posteriores reacciones.

Rendimiento: 252 mg, cuantitativo.

El derivado de piperidina así obtenido se convirtió en los productos finales, que

se listan en la tabla 1a y 1b, como en los ejemplos descritos antes.

Ejemplo 31: 9-Butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió el 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,59 mmol) en 10 ml de diclorometano absoluto y se mezcló con butiraldehído (52 µl, 1 eq.). Con enfriamiento con baño de hielo, se añadieron 17 µl de ácido acético glacial (0,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (137 mg, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a T.a. durante 16 h. Debido a que la reacción no se había completado, se añadieron otra vez butiraldehído (52 µl, 1 eq.), ácido acético glacial (17 µl, 0,5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (137 mg, 1,1 eq.). Después de agitar a T.a. durante otras 4 h, se añadió un poco de agua y la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se quitó el disolvente a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro.
Rendimiento: 211 mg (cuant.)

Ejemplo 32: 3-Butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

El 9-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo obtenido como producto bruto (183 mg, 0,59 mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano y se mezcló con 0.6 ml de una solución de HCl 4 M HCl en dioxano (2.4 mmol, 4 eq.) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó a T.a. durante aproximadamente 16 h. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se recogió en 20 ml de agua y se liofilizó. Así, se obtuvo el hidrocloruro de 3-butil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano como producto bruto en forma de un material amorfo incoloro que estaba suficientemente limpio para posteriores reacciones. Rendimiento: 176 mg, cuantitativo.

El derivado de piperidina así obtenido se convirtió en los productos finales, que se listan en la tabla 1a y 1b, como en los ejemplos descritos antes.

Ejemplo 33: Ácido 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxílico

Se disolvieron 3,0 g (14 mmol) del precursor éster de etilo, el 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo, en 5 ml de metanol y se mezclaron a T.a. lentamente con 28 ml (2 eq.) de solución de LiOH 1 M. La mezcla se agitó durante una noche; la HPLC-EM indicaba reacción completa. Se destiló el metanol a presión reducida y el residuo se acidificó con cuidado con 1 ml de HCl de modo que no hubiera presente exceso de ácido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase de

acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después se concentró por evaporación a presión reducida. Rendimiento: 2,25 g, 86% del teórico.

Ejemplo 34: [(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo

Se suspendieron 5 g de Boc-(S)-Leu-OH (21,6 mmol), 3,3 g de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (28,1 mmol, 1,3 eq.) y 3,8 g de HOBt (28,1 mmol, 1,3 eq.) en 60 ml de diclorometano y se mezclaron a 0°C sucesivamente con 5,4 g de EDCI (28,1 mmol, 1,3 eq.) y 7,15 ml de NEM (6,5 g, 56,2 mmol, 2,6 eq.). La mezcla se agitó de 0°C a T.a. durante una noche, se extrajo agitando en condiciones ácidas (solución de HCl 1 M), básicas (solución saturada de $NaHCO_3$) y neutras (solución saturada de NaCl), y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se destiló a presión reducida. Después la mezcla se cromatografió en gel de sílice en acetato de etilo/heptano. Rendimiento: 3,62 g, 57% del teórico.

RMN-^{1}H : 8,82 (s, 1H); 6,92 (d, 1H), 3,86 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,47 (m, 2H); 1,36 (s, 9H); 1,09 (m, 2H); 0,86 (dd, 6H), EM (ESI^+): 296,3.

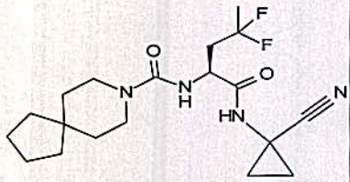
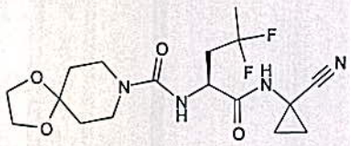
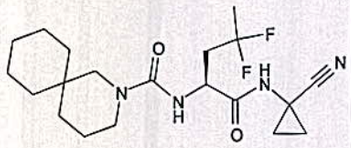
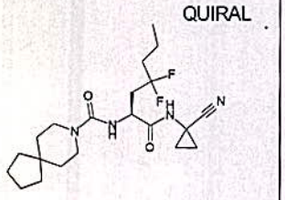
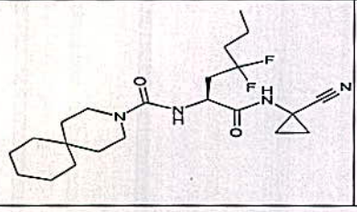
Ejemplo 35: N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxamida

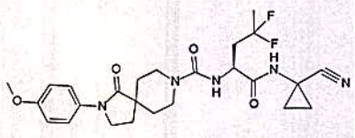
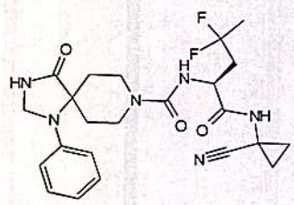
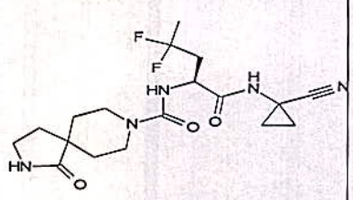
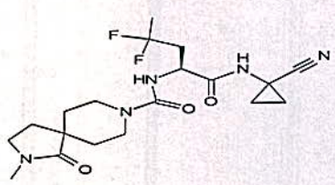
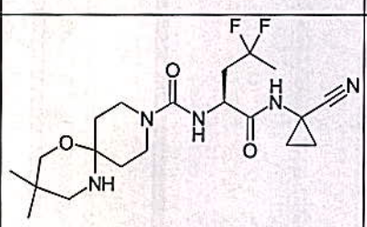
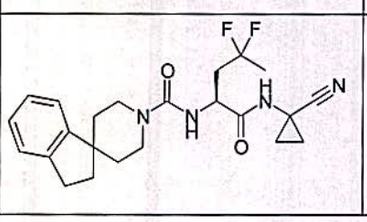
El producto del ejemplo 34, el [(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo, (1,1 g, 3,72 mmol) se mezcló con 20 ml de TFA/diclorometano 1:1 y se agitó a T.a. durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró por evaporación a presión reducida y se recogió otra vez en diclorometano y tolueno, y los residuos de disolvente y TFA se separaron a presión reducida. El producto protegido en el N terminal resultante se hizo reaccionar después directamente. Se mezclaron 283 mg (1,5 mmol) del mismo a 0°C con 136 mg de HOAt (1 mmol, 0,67 eq.), 195 mg de ácido 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxílico del ejemplo 33 (1 mmol, 0,67 eq.), 268 mg de EDCI (1,4 mmol, 0,93 eq.) y 0,32 ml de NEM (2,5 mmol) en 2,5 ml de THF y 0,25 ml de DMF, y la mezcla se agitó de 0°C a T.a. durante una noche. Posteriormente, el disolvente se destiló a presión reducida, y el residuo se recogió en acetato de etilo y se extrajo agitando con solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y solución saturada de NaCl. Al secado sobre sulfato sódico y evaporación del disolvente le siguieron la purificación usando RP-HPLC (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones con producto se combinaron y liofilizaron. Rendimiento: 25 mg (sin fracciones mixtas), corresponden a 7% del teórico. RMN ^{1}H: 8,81 (s, 1H); 7,84 (d, 1H), 4,20 (m, 1H); 3,83 (s, 4H); 2,22

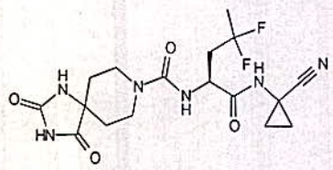
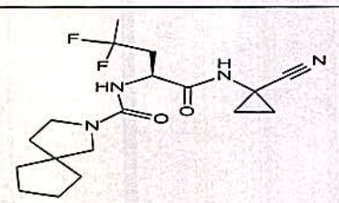
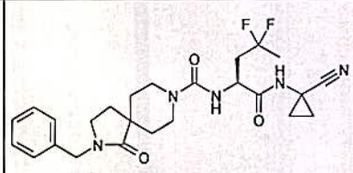
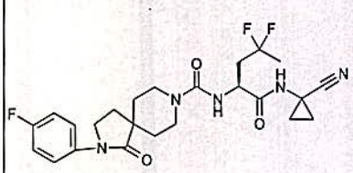
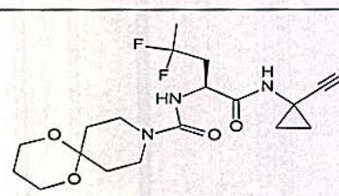
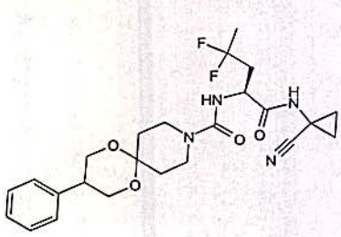
(m, 1H); 1,75-0,8 (3m, aproximadamente 13 H; 1,05 (m, 2H); 0,82 (dd, 6H), EM (ESI^+): 364,2.

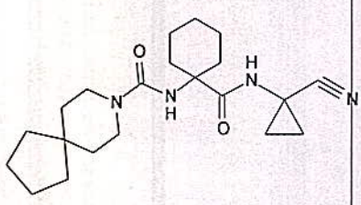
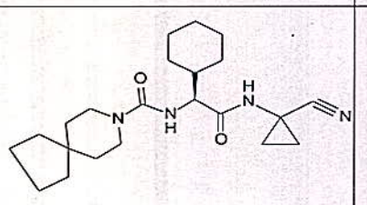
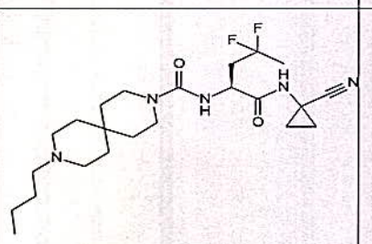
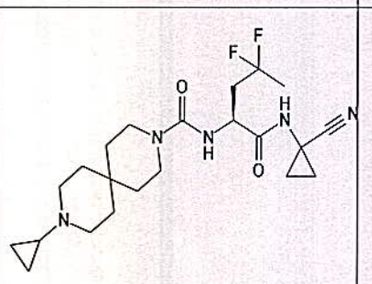
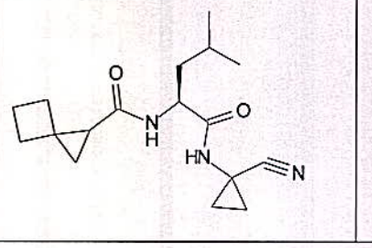
Los ejemplos listados en la tabla 1a se prepararon de una forma análoga a la descrita antes. La Tabla 1a muestra los ejemplos con la caracterización adjunta.

Tabla 1a:

Ejemplo	Masa molar (compuesto original)	Estructura	EM (ESI^+)	RMN ^1H
36	382,46		383,1	8,82 (s, 1H); 6,62 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,29 (m, 4H); 2,26 (m, 2H); 1,65-1,05 (mm, 19 H)
37	386,4		387,1	8,83 (s, 1); 6,80 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,4 (m, aprox., 4 H); 2,25 (m, aprox., 4 H); 1,7-1,4 (mm, aprox. 11H); 1,1 (m, 2H).
38	396,48		397,1	8,81 (s, 1H); 6,6 (d, 1H), 4,3 (m, 1H); 3,3 (m, 2H); 3,15 (dd, 2H), 2,29 (m, 2H); 1,6-1,0 (mm, aprox. 20H);
39	410,51	QUIRAL 	411,5	8,82 (s, 1H); 6,62 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,29 (m, 4H); 2,26 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,65-1,05 (mm, aprox. 18H); 0,88 (t, 3H).
40	424,54		425,6	8,82 (s, 1H); 6,62 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,29 (m, 4H); 2,26 (m, 2H); 1,60-1,05 (mm, aprox. 20H); 0,88 (t, 3H).

41	503,55		504,2	9 (s, 1H); 7,58 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,31 8 m, 1 H); 3,92 (m, 2H) ; 3,77 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,92 (m, 2H), 2,30 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,69-1,4 (2 m, 9 H); 1,1 (m, 2H).
42	474,51		475,3	8,94 (s, 1H); 8,88 (s, 1H); 7,4 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,7 (m, 3H); 4,6 (s, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,96 (m, 2H); 2,6-2,2 (m, ancho, aprox., 6H); 1,6 (m, ancho, aprox., 7H); 1,11 (m, 2H).
43	397,43		398,4	8,88 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 6,72 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,2 (t, 2H), 2,88 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,65-1,4 (m, ancho, 7H); 1,29 (m, 2H); 1,1 (m, 2H)
44	411,46		412,5	8,88 (s, 1H); 6,72 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,28 (t, 2H), 2,88 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,65-1,4 (m, ancho, 7H); 1,29 (m, 2H); 1,1 (m, 2H).
45	427,5		429,5	8,85 (s, 1H); 6,75 (d, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,6 (s, 1H, superpos. con el agua); 3,46 (s, 4H); 3,3 (m, 4H); 2,3 (m, 2H); 1,73-1,42 (3 m, 9 H); 1,1 (m, 2H) ; 0,88 (s, 6H).
46	430,5		431,2	8,89 (s, 1H); 7,15 (m, 4H); 6,74 (d, 1H), 4,34 (m, 1H); 3,98 (dd, 2H), 2,9 (m, 4H); 2,3 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,65 (m, 5H); 1,45 (m, 4H); 1,1 (m, 2H).

47	412,4		413,4	8,88 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 6,8 (d, 1H), 4,3 (m, 1H); 3,1 (m, 2H); 2,8-2,1 (m, ancho, aprox., 6H); 1,6 (m, ancho, aprox., 5H); 1,24; 1,11 (2 m, 4 H)
48	368,43		369,3	8,88 (s, 1H); 6,24 (d, 1H), 4,3 (m, 1H); 3,3 (m, 2H); 3,1 (dd, 2H), 2,3 (m, 1H); 1,75-0,9 (mm, 15 H); 1,1 (m, 2H).
49	487,55		488,5	8,88 (s, 1H); 7,4-7,15 (3 m, 5 H); 6,74 (d, 1H), 4,39 (s, 2H); 4,3 (m, 1H); 3,9 (dd, 2H), 3,18 (m, 2H); 2,9 (dt, 2H), 2,3 (m, 2H); 1,7-1,3 (3 m, 6 H); 1,1 (m, 1H).
50	491,52		492,5	8,89 (s, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,78 (d, 1H), 4,31 8 m, 1 H); 3,92 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 2,92 (m, 2H), 2,30 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,7-1,4 (2 m, 9 H); 1,1 (m, 2H).
51	400,43		401,3	8,82 (s, 1H); 6,72 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,83 (m, 4H); 3,3 (m, aprox. 4H, superposición con el agua); 2,28 (m, 2H); 1,75-1,4 (3m, aprox. 11H); 1,1 (m, 2H).
52	476,53		477,4	8,86 (s, 1H); 7,31 (s, 5H); 6,8 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 4,0 (m, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,4 (m, aprox. 5H, superpos. con EL agua); 3,05 (m, 1H); 2,28 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,7-1,3 (2m, aprox. 7H); 1,1 (m, 2H).

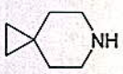
53	372,51		373,2	8,26 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 3,26 (m, aprox., 5H); 1,9-1,0 (mm, aprox. 25 H)
54	386,54		387,2	8,83 (s, 1H); 6,20 (m, 1H); 3,9, 3,8 (2t, 1H); 3,28 (m, 4H); 1,75-0,8 (mm, aprox. 27H)
55	453,29		454,3	8,86 (s, 1H); 6,68 (d, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,3 (m, 6H); 3,0 (m, 4H); 2,28 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,65-1,4 (m, 11H); 1,3 (m, 4H); 1,1 (m, 2H); 0,9 (t, 3H)
56	437,26		438,2	8,89 (s, 1H); 6,7 (d, 1H), 4,28 (m, 1H); 3,32 (m, aprox. 8H, superposición con el agua); 2,89 (m, 1H); 2,26 (m, 2H); 1,83 ("d", 2H); 1,66-1,37 (m, 2m, 9H); 1,28 (m, 2H); 1,1 (m, 2H); 0,85 (2 m, 4 H)
57	303,41		302,4 (ES-)	8,89 (s, 1H); 8,1 (d, 1H), 4,18 (m, 1H); 2,0 (m, ancho, aprox., 5H); 1,66-1,32 (m mm, aprox. 6H); 1,07 (m, 2H); 0,94-0,74 (m, dd, aprox. 10H)

Otras aminas espirocíclicas que se han usado en lo sucesivo para preparar otros ejemplos de la invención se prepararon como sigue: las aminas espirocíclicas 7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]-nonano, 7-propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2-ciclopropil-2,8-diazaespiro[4.5]decano, 2-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 2-

propil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano, 9-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano y 4-ciclopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano se prepararon de acuerdo con los ejemplos 29-32 descritos antes, partiendo de precursores protegidos con terc-butiloxicarbonilo que están disponibles en el comercio.

La 2-ciclopropilmetil-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-one se obtuvo por alquilación del 3-oxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (disponible en el comercio) con bromuro de ciclopropilmetilo y posterior eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo con TFA. El 6-azaespiro[2.5]octano se puede preparar de acuerdo con la bibliografía (*Bull. Soc. Chim. France* 10, 2572-81 (1964)) o bien como se describe a continuación por ciclipropanación del 4-metilenepiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y después escisión del grupo protector terc-butiloxicarbonilo.

Ejemplo 58: 6-Azaespiro[2.5]octano



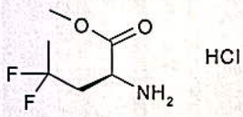
En un matraz secado en el horno con gas protector (argón), se agitó una mezcla de 9,90 g de polvo de cinc (151 mmol) y 1,50 g de CuCl (15,15 mmol) en 20 ml de éter dietílico absoluto 50°C (temperatura del baño) durante aproximadamente 100 min. La mezcla se enfrió a 15°C (temperatura del baño). Se añadieron gota a gota sucesivamente y rápidamente 6,1 ml de diyodometano (75,0 mmol), 7,8 ml de dimetoxietano absoluto y finalmente 4,27 g de 4-metilenpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (21,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 50°C (temperatura del baño) y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 20 h. En este momento, debido a la conversión todavía incompleta, se añadieron con enfriamiento otros 20 ml de éter dietílico y 6,1 ml de diyodometano. La mezcla de reacción se calentó a 50°C (temperatura del baño) durante 8 h más. Al enfriamiento le siguió la dilución con THF y filtración a través de Celita. El filtrado se mezcló con 4,3 g de ácido p-toluenosulfónico y unas gotas de agua, y después concentró a presión reducida. El producto bruto así obtenido se disolvió en 100 ml de THF y se mezcló con 7,09 g de anhídrido de Boc (1,5 eq.) y 5,5 ml de DIPEA (1,5 eq.). La mezcla se agitó a T.a. durante 48 h y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se agitó con aproximadamente 150 ml de éter dietílico. La mezcla se filtró con succión y el residuo filtrado se lavó completamente con éter dietílico. El filtrado así obtenido se concentró. Lo que quedaba era un aceite que se recogió en 200 ml de diclorometano y se lavó dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$ y una vez con solución diluida de

HCl (pH = 5). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. De esta forma se obtuvieron 2,8 g de 6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite con un poco de color. Este aceite se disolvió en 5 ml de diclorometano y se mezcló con una mezcla de 10 ml de TFA y 0,5 ml de agua. Después de agitar a T.a. durante 48 h, la solución de la reacción se concentró a presión reducida y se codestiló con tolueno tres veces más. De esta forma se obtuvo el 6-azaespiro[2.5]octano como una sal de TFA en forma de un aceite marrón que estaba suficientemente limpio para reacciones posteriores.

Rendimiento: 1,50 g (31% del teórico) EM (ESI^+): 112.

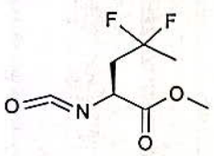
El 6-azaespiro[2.5]octano así obtenido se convirtió en los compuestos de la invención que se han descrito en los ejemplos 61-63 y 68-70.

Ejemplo 59: Hidrocloruro del (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo



A aproximadamente 5°C (enfriamiento con baño de hielo), se añadieron gota a gota 8,2 ml de cloruro de tionilo (112,6 mmol; 1,5 eq.) a 100 ml de metanol (p.a.) en argón. La mezcla se dejó que alcanzara la T.a. en 30 min y se agitó durante otros 30 min. Se añadieron 19,0 g de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4,4-difluoropentanoico (75,0 mmol) en porciones a esta mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a 35°C (temperatura interna) y se agitó a esta temperatura durante otras 3 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida, lo cual dio el hidrocloruro del (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo en forma de un sólido cristalino ligeramente marrón que estaba suficientemente limpio para reacciones posteriores. Rendimiento: 13,5 g (89% del teórico).

Ejemplo 60: (S)-4,4-Difluoro-2-isocianatopentanoato de metilo

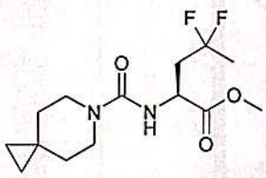


Se disolvieron en argón, 2,0 g de hidrocloruro de (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo (9,8 mmol) en 80 ml de diclorometano, se mezclaron con 3,2 ml de piridina (4 eq.) y se enfriaron a aproximadamente 5°C (baño de hielo).

Después de 10 min, se añadieron gota a gota lentamente 6,7 ml (1,3 eq.) de una solución de fosgeno en tolueno al 20%. La suspensión resultante se agitó enfriando con baño de hielo durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en tolueno y se filtró. Después de separar el disolvente a presión reducida, se obtuvo el (S)-4,4-difluoro-2-isocianatopentanoato de metilo en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 1,1 g (58% del teórico).

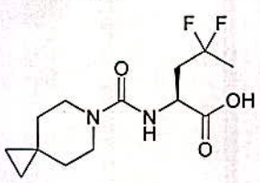
Ejemplo 61: (S)-2-[(6-Azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoato de metilo



Se añadió una solución de 0,75 g de trifluoroacetato de 6-azaespiro[2.5]octano (3,30 mmol, 1 eq.) y 0,75 ml de DIPEA (1,3 eq.) en 6 ml de dicloroetano en argón a una solución de 0,65 g de (S)-4,4-difluoro-2-isocianatopentanoato de metilo (3,36 mmol) en 4 ml de dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante una noche. La mezcla se diluyó con 10 ml de diclorometano y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron.

Rendimiento: 200 mg , 20% del teórico EM (ESI^+): 305.

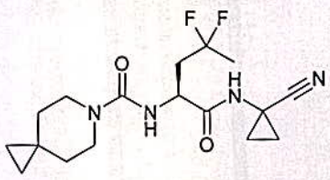
Ejemplo 62: Ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico



Se disolvieron 365,0 mg de (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoato de metilo (1,2 mmol) en una mezcla de 10,8 ml de THF y 3,6 ml de metanol. Se añadieron 3,6 ml de una solución acuosa de LiOH 1 M (3 eq.) a esta solución. La mezcla se agitó a 45°C (temperatura del baño) durante 1 hora y después

se añadieron 3,6 ml de solución de HCl 1 M. La mezcla se concentró a presión reducida y se codestiló con DMF dos veces más. El ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico así obtenido estaba suficientemente limpio para la siguiente reacción. Rendimiento: 400 mg (cuant.)

Ejemplo 63: N-[(S)-1-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

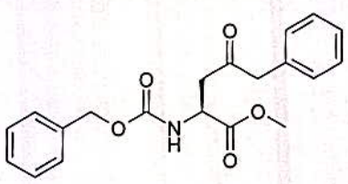


Se añadieron sucesivamente 142,3 mg de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,2 mmol, 1,0 eq.), 163,3 mg de HOAt (1,0 eq.), 0,61 ml de DIPEA (3 eq.) y 456 mg de HATU (1,0 eq.) a una solución de 348,0 mg de ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoropentanoico (1,2 mmol) en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 10 ml de diclorometano, se lavó con un poco de solución saturada de $NaHCO_3$ y después un poco de solución diluida de HCl (pH=5), y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron. De esta forma se obtuvo la N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida en forma de un sólido amorfo incoloro.

Rendimiento: 200 mg, 47% del teórico. EM (ESI^+): 355,1.

RMN ^1H: 8,85 (s, 1H); 6,68 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,60 (t, 3H), 1,50 (m, 2H); 1,25 (m, 4H); 1,10 (m, 2H), 0,30 (s, 4H).

Ejemplo 64: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4-oxo-5-fenilpentanoato de metilo

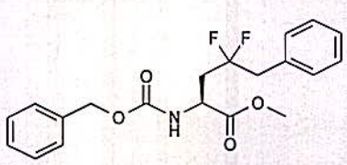


En un matraz secado en el horno y purgado con argón se disolvieron 3,7 g de bromuro de litio (2,4 eq.) y 4,38 g (1,2 eq) de CuBr-Me_2S en 55 ml de THF absoluto y se agitaron a T.a. durante 20 min. La solución amarilla resultante se enfrió a -70ºC y se

mezcló con 16,2 ml (1,2 eq.) de solución de cloruro de bencilmagnesio (al 20% en THF). Después de 20 min más a -70°C, se añadió una solución de 5,32 g de (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-clorocarbonilpropionato de metilo (ejemplo 1) (17,75 mmol) en 15 ml de THF. Después de 2 h, la mezcla se calentó lentamente a -35°C y se añadieron 50 ml de una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se diluyó con 400 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de una solución de HCl 2 M. La fase acuosa se lavó dos veces más con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución de HCl 2 M, solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-5-fenilpentanoato de metilo se obtuvo en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Rendimiento: 6,39 g (cuant.)

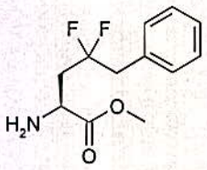
Ejemplo 65: (S)-2-Benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo



En un recipiente de teflón se disolvieron 6,3 g de (S)-2-benciloxicarbonilamino-4-oxo-5-fenilpentanoato de metilo (17,7 mmol) en 10 ml de diclorometano. Se añadieron en argón, 5 g de BAST (1,28 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C (temperatura del baño) durante 20 h. Se añadieron otros 5 g de BAST (1,28 eq.) y la mezcla se agitó a 40°C durante otras 20 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de una solución de $NaHCO_3$ enfriada con hielo y se diluyó con 200 ml de diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó dos veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de HCl 1 M y con solución saturada de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo (aceite marrón oscuro) se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice con una mezcla de heptano/acetato de etilo. El (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo se obtuvo en forma de una sustancia amarilla cérea.

Rendimiento: 3,03 g (45% del teórico).

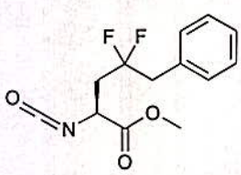
Ejemplo 66: (S)-2-Amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo



Se mezclaron 3,0 g de (S)-2-benciloxicarbonilamino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (8,0 mmol) con 8,0 ml (5 eq.) de una solución de HBr al 30% en ácido acético glacial enfriando con hielo y se agitó durante 3 h. Se añadieron 100 ml de éter dietílico y el precipitado resultante se separó por filtración con succión. El producto bruto así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). El sólido amorfo obtenido después de liofilizar se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. Así, se obtuvo el (S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenil-pentanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

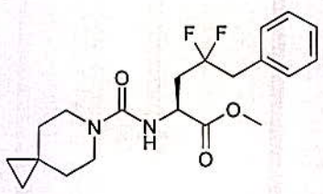
Rendimiento: 817 mg (42% del teórico)

Ejemplo 67: (S)-4,4-Difluoro-2-isocianato-5-fenilpentanoato de metilo



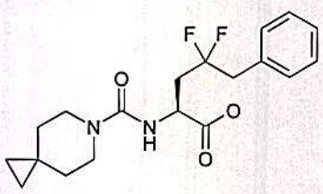
Se disolvieron 817 mg de (S)-2-amino-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (3,36 mmol) en 20 ml de diclorometano, se mezclaron con 1,08 ml de piridina (4 eq.) y se enfrió a aproximadamente 5°C (baño de hielo). Después de 10 min, se añadieron gota a gota 2,3 ml (1,3 eq.) de una solución de fosgeno en tolueno al 20%. La suspensión resultante se agitó enfriando con hielo durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se recogió en tolueno y se filtró. Después de separar el disolvente a presión reducida, se obtuvo el (S)-4,4-difluoro-2-isocianato-5-fenilpentanoato de metilo en forma de un aceite naranja que se usó sin más purificación en la siguiente reacción. Rendimiento: 943 mg (cuant.)

Ejemplo 68: (S)-2-[(6-Azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo



El (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo se preparó de forma análoga al ejemplo 61, partiendo de 904 mg de (S)-4,4-difluoro-2-isocianato-5-fenilpentanoato de metilo (3,36 mmol) y 907 mg de trifluoroacetato de 6-azaespiro[2.5]octano (1,2 eq.). La separación cromatográfica por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%) dio el (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 234 mg (18% del teórico)

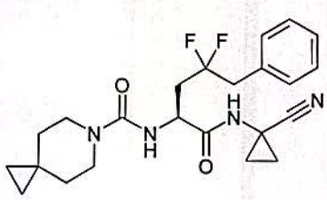
Ejemplo 69: Ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico



El ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico se preparó de forma análoga al ejemplo 62, partiendo de 234 mg de (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoato de metilo (0,62 mmol). La separación cromatográfica por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%) dio el ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico en forma de un sólido amorfo incoloro.

Rendimiento: 41 mg (18 % del teórico).

Ejemplo 70: N-[(S)-1-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



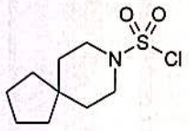
Se añadieron sucesivamente 13,3 mg de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,0 eq.), 15,2 mg de HOAt (1,0 eq.), 57 l de DIPEA (3 eq.) y 42,5 mg de HATU (1,0 eq.) a una solución de 41,0 mg de ácido (S)-2-[(6-azaespiro[2.5]octano-6-carbonil)amino]-4,4-difluoro-5-fenilpentanoico (0,11 mmol) en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron. De esta forma se obtuvo la N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida en forma de un sólido amorfo incoloro.

Rendimiento: 30 mg, 62% del teórico.

RMN ^{1}H: 8,85 (s, 1H); 7,22-7,40 (m, 5H); 6,68 (d, 1H), 4,40 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 6H); 2,15-2,40 (m, 2H); 1,48 (d, 2H), 1,25 (t, 4H);1,10 (d, 2H); 0,30 (s, 4H);

EM (ESI$^+$): 431,3.

Ejemplo 71: Cloruro de 8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilo

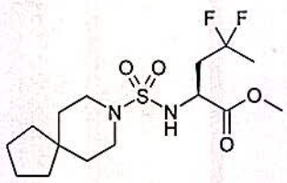


Se disolvió 1,0 g de 8-azaespiro[4.5]decano (7,2 mmol) en 25 ml de diclorometano. Después de añadir 1,5 ml de trietilamina (1,5 eq.), la mezcla se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se añadieron una solución de 0,48 ml de ácido clorosulfónico (7,2 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano y después 1,9 ml de piridina (3,2 eq.). La mezcla se agitó a T.a. durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1M y se separó la fase acuosa. Después, al fase orgánica se agitó con una solución de Na_2CO_3. La fase acuosa así obtenida después se lavó tres veces más con un poco de éter dietílico. La fase acuosa se concentró a presión reducida y se codestiló tres veces más con 20 ml de tolueno cada vez. El residuo se recogió en agua y se liofilizó. El residuo incoloro así obtenido se trató tres veces con 10 ml cada vez de etanol. Las fases de alcohol combinadas se concentraron a presión reducida y se codestilaron dos veces más con tolueno. El residuo así obtenido (1,58 g de la sal de sodio del ácido 8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfónico) se suspendió en 30 ml de tolueno y se mezcló en argón con 1,65 g de pentacloruro de fósforo (1,1 eq.) La mezcla de reacción así obtenida se agitó a 100°C durante 18 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se separó por filtración de los constituyentes no disueltos y el filtrado se

concentró a presión reducida. De esta forma, se obtuvo el cloruro de 8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilo en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 520 mg (30 % del teórico).

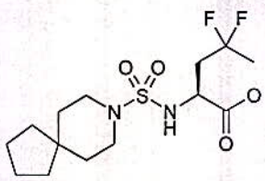
Ejemplo 72: (S)-2-(8-Azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoro-pentanoato de metilo



En un recipiente de reacción, se mezclaron 100 mg de hidrocloruro de (S)-2-amino-4,4-difluoropentanoato de metilo (0,49 mmol) con 320 mg de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (3,2 eq.) en 3 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se trató a 100°C en un microondas durante 30 min. Después se añadieron 128 mg de cloruro de 8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilo (1,1 eq.) disueltos en 2,5 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción resultante se trató a 100°C en un microondas durante 2,5 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). El (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoato de metilo se obtuvo en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 75 mg, (41% del teórico) EM (ESI^+): 369.

Ejemplo 73: Ácido (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoico

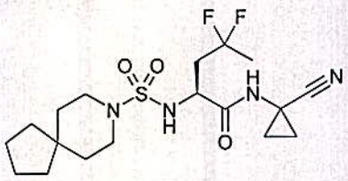


El ácido (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoico se preparó de forma análoga al ejemplo 62 partiendo de 50 mg de (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoato de metilo (0,14 mmol).

Rendimiento: 30 mg, (62% del teórico).

Ejemplo 74: N-(1-Cianociclopropil)-(S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-

difluoropentamida



Se añadieron sucesivamente 12,0 mg de hidrocloruro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,2 eq.), 13,8 mg de HOAt (1,2 eq.), 33 l de N-etilmorfolina (3 eq.) y 19,5 mg de EDCI (1,2 eq.) a una solución de 30,0 mg de ácido (S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentanoico (0,08 mmol) en 2 ml de THF y 1 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a T.a. durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo/agua y adición de TFA al 0,05%). Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron. De esta forma, se obtuvo la N-(1-cianociclopropil)-(S)-2-(8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonilamino)-4,4-difluoropentamida en forma de un material amorfo incoloro.

Rendimiento: 20 mg, 56% del teórico.

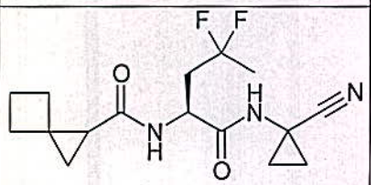
RMN ^{1}H : 9,1 (s, 1H); 7,85 (d, 1H), 3,85 (m, 1H); 3,00 (m, 4H); 2,15 (m, 2H); 1,65 (t, 3H), 1,55 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (t, 4H), 1,37 (m, 4H); 1,10 (m, 2H),

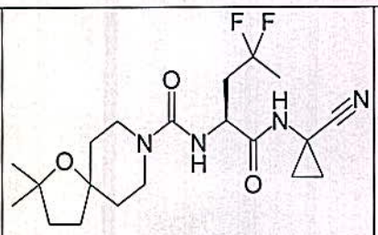
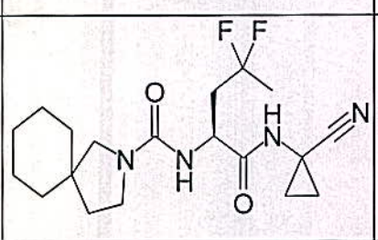
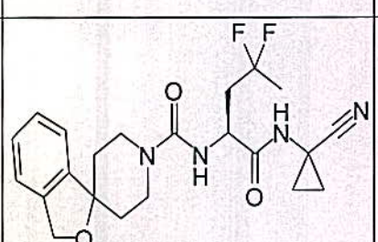
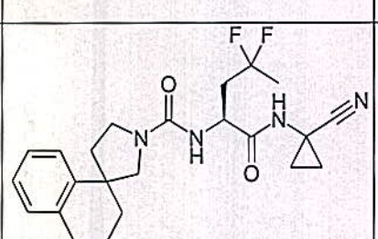
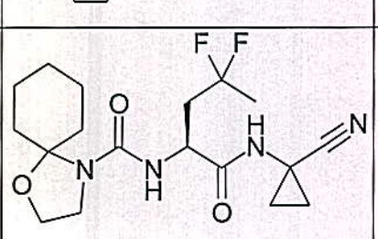
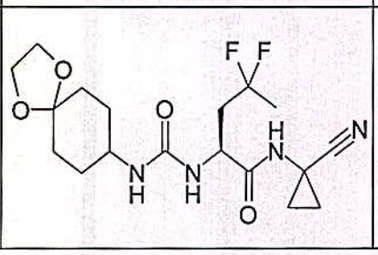
EM (ESI$^+$): 419,1.

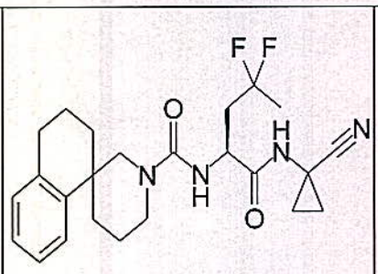
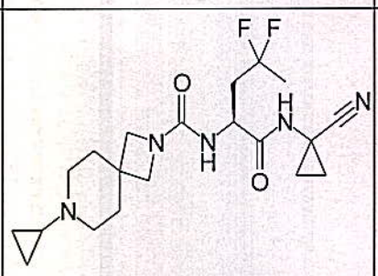
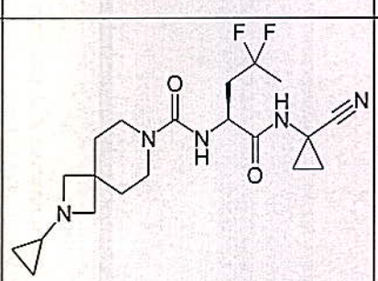
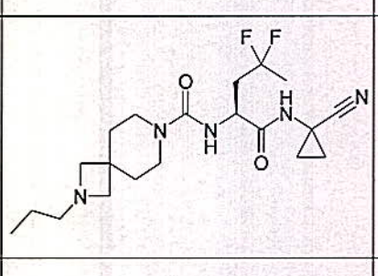
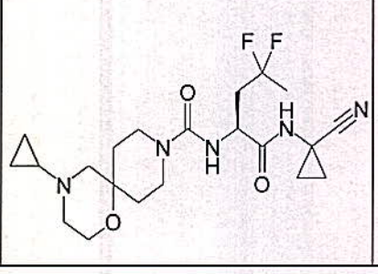
De forma análoga a los ejemplos descritos antes con detalle (ejemplos 1-35 y 58-74), se prepararon los siguientes compuestos adicionales.

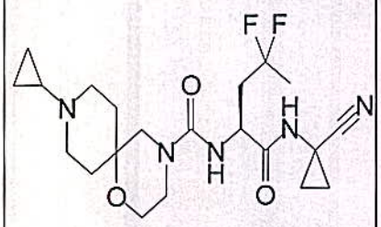
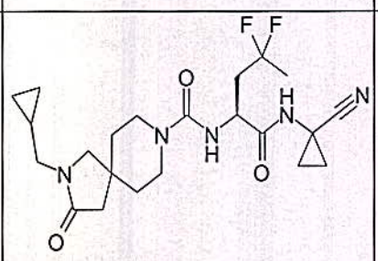
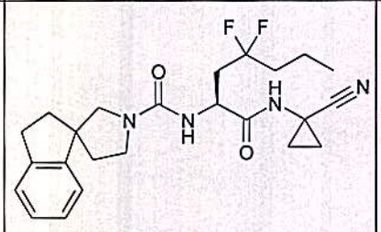
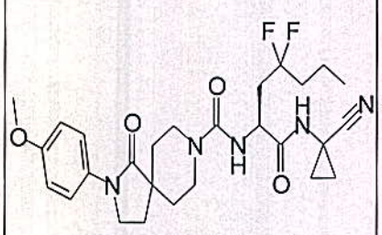
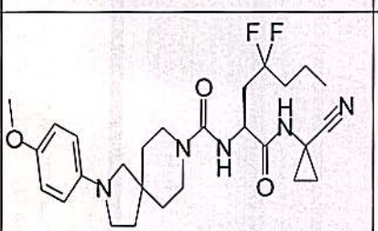
Estos compuestos adicionales se muestran en la tabla 1b) con la caracterización adjunta:

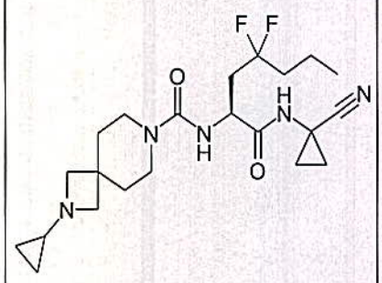
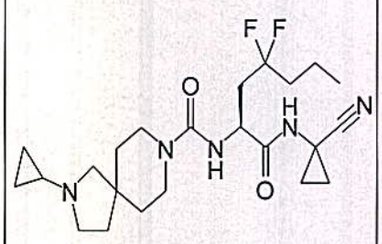
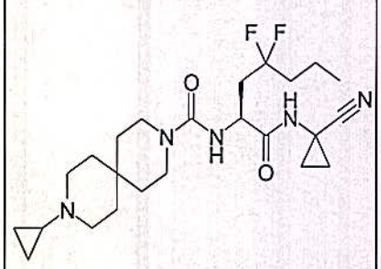
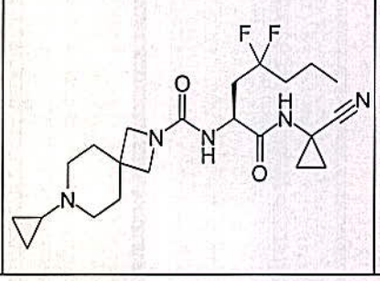
Tabla 1b:

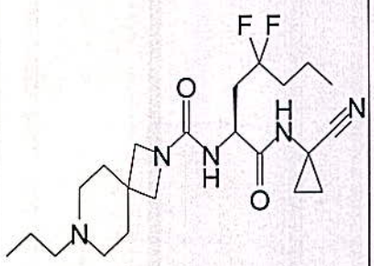
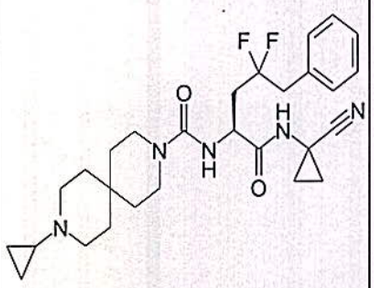
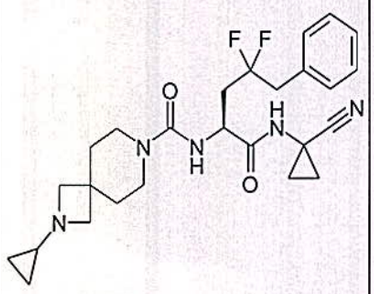
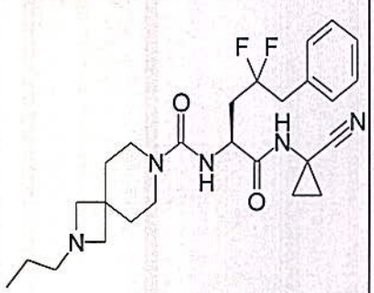
Ejemplo	Masa molar (compuesto original)	Estructura	EM (ESI$^+$):	RMN ^{1}H
75	325,36		326,2	9,03 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 4,49 (m, 1H); 1,85-2,40 (m, 9H); 1,62 (t, 3H), 1,50 (d, 2H); 1,10 (d, 2H), 0,75 -0,95 (m, 2H)

76	412,48		413,1	8,85 (s, 1H); 6,70 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,62 (t, 3H); 1,45 (m, 6H); 1,20 (s, 6H); 1,10 (m, 2H).
77	382,46		383,1	8,87 (s, 1H); 6,28 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,22-3,38 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,20-2,38 (m, 2H); 1,55-1,68 (m, 5H); 1,30-1,52 (m, 12H); 1,10 (d, 2H)
78	432,47		433,3	8,90 (s, 1H); 7,29 (m, 3H); 7,20 (m, 1H); 6,80 (d, 1H), 5,00 (s, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (t, 3H), 1,58 (m, 2H); 1,50 (d, 2H), 1,10 (d, 2H)
79	430,50		431,1	8,90 (s, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,05-7,20 (m, 3H); 6,40 (d, 1H), 4,38 (m, 1H); 3,30 - 3,40 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,15-2,40 (m, 4H); 1,90 (m, 1H); 1,60-1,80 (m, 6H); 1,50 (d, 2H), 1,10 (d, 2H)
80	384,43		385,3	8,85 (s, 1H); 6,35 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,90 (t, 2H); 3,50 (q, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H); 2,20-2,40 (m, 4H); 1,38-1,65 (m, 11H); 1,10 (d, 2H)
81	400,43		401,2	9,05 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 6,60 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,86 (s, 4H); 3,48 (m, 1H); 2,05-2,32 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 5H); 1,45-1,55 (m, 4H); 1,38 (m, 2H); 1,10 (dd, 2H)

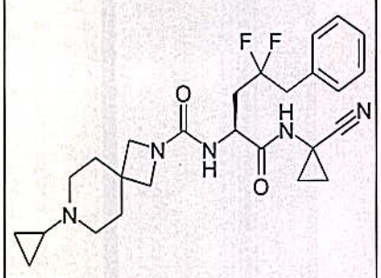
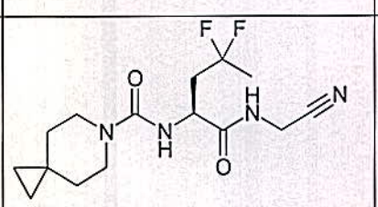
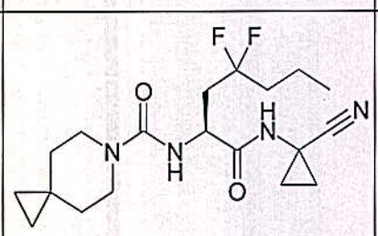
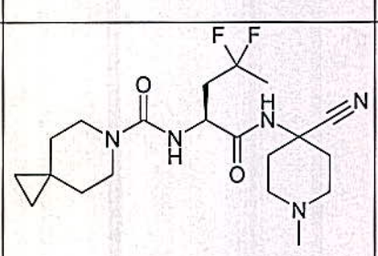
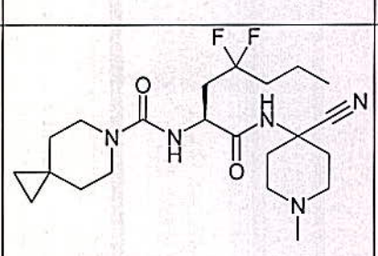
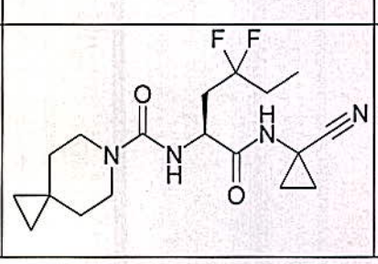
82	444,53		445,4	8,81 (s, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,05-7,29 (m, 3H); 6,60 (t, 1H), 4,35 (m, 1H); 3,90-4,10 (m, 2H); 2,72-2,90 (m, 2H); 2,70 (s, 2H); 2,19-2,35 (m, 2H); 1,85-2,05 (m, 2H); 1,39-1,75 (m, 11H); 1,10 (d, 2H)
83	409,48		410,3	Fumarato: 8,90 (s, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,50 (d, 1H); 4,25 (m, 1H); 3,58 (d, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,25-2,55 (m, 6H); 2,15 (m, 1H); 1,50-1,68 (m, 7H); 1,45 (d, 2H), 1,10 (d, 2H), 0,40 (d, 2H); 0,28 (d, 2H)
84	409,48		410,3	Fumarato: 8,85 (s, 1H); 6,68 (d, 1H), 6,60 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,15-3,50 (m, 4H); 3,05 (s, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,52-1,65 (m, 7H); 1,48 (m, 2H); 1,10 (m, 2H); 0,34 (d, 2H); 0,25 (d, 2H)
85	411,50		412,4	Fumarato: 8,90 (s, 1H); 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,10-3,50 (m, 8H); 2,65 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 1,53-1,65 (m, 7H); 1,45 (d, 2H); 1,38 (q, 2H); 1,10 (m, 2H); 0,87 (t, 3H)
86	439,51		440,3	Sal de TFA: 9,02 (s_a, 1H); 8,88 (s, 1H); 6,75 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,40-3,90 (m, 6H); 2,88-3,25 (m, 6H); 2,15-2,35 (m, 3H); 1,62 (t, 3H); 1,35-1,48 (m, 4H); 1,10 (d, 2H); 0,90-1,05 (m, 2H); 0,78 (m, 2H).

87	439,51		440,3	Sal de TFA: 8,90 (s, 1H); 8,70 (s_a, 1H); 6,82 (d, 1H), 4,32 (m, 1H); 3,35-3,70 (m, 8H); 3,15-3,33 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,03 (t, 2H); 1,62 (t, 3H), 1,50 (d, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,90 (d, 2H); 0,80 (d, 2H)
88	451,52		452,3	8,85 (s, 1H); 6,72 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,40 (m, 4H); 3,25 (m, 4H); 3,05 (d, 2H), 2,25 (m, 2H); 2,15 (s, 2H); 1,62 (t, 3H); 1,45 (m, 5H); 1,10 (m, 2H); 0,45 (d, 2H); 0,20 (d, 2H)
89	444,53		445,1	8,45 (s, 1H); 7,10-7,28 (m, 4H); 5,90 (d, 1H), 4,38 (m, 1H); 3,30-3,60 (m, 4H); 2,90 (t, 2H), 2,15-2,40 (m, 2H); 1,75-2,10 (m, 6H); 1,38-1,52 (m, 4H); 1,15 (m, 2H); 0,90 (t, 3H)
90	531,61		532,2	8,88 (s, 1H); 7,58 (d, 2H); 6,95 (d, 2H), 6,77 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,90 (m, 2H); 3,77 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,90 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,10 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,65 (q, 2H); 1,40-1,50 (m, 6H); 1,10 (m, 2H); 0,90 (t, 3H)
91	517,62		518,2	8,85 (s, 1H); 6,82 (d, 2H); 6,70 (d, 1H), 6,55 (d, 2H); 4,30 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,25-3,55 (m, 6H); 3,10 (s, 2H); 2,25 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,35-1,55 (m, 8H); 1,10 (d, 2H); 0,90 (t, 3H)

92	437,54		436,3 (ES⁻)	Sal de TFA: 9,80 (s_a, 1H); 8,90 (s, 1H); 6,75 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,97 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,15-3,30 (m, 4H); 3,10 (m, 1H); 2,15-2,30 (m, 2H); 1,75-1,86 (m, 2H); 1,70 (s, 4H); 1,45 (d, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,89 (t, 3H); 0,80 (d, 4H)
93	451,56		452,3	Sal de TFA: 9,45 (s_a, 1H); 8,90 (s, 1H); 6,72 (d, 1H), 4,31 (m, 1H); 3,52-3,70 (m, 2H); 3,20-3,40 (m, 4H); 3,05 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,25 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 1,72-1,88 (m, 4H); 1,58 (m, 1H); 1,38-1,55 (m, 7H); 1,10 (d, 2H); 0,90 (m, 5H); 0,82 (d, 2H)
94	465,59		464,3 (ES⁻)	Sal de TFA: 8,89 (s, 1H); 8,52 (s_a, 1H); 6,70 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 8H); 2,90 (m, 1H); 2,20-2,30 (m, 2H); 1,78-1,88 (m, 4H); 1,57 (s_a, 2H); 1,35-1,49 (m, 6H); 1,29 (s_a, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,90 (m, 5H); 0,82 (d, 2H)
95	437,54		438,2	Sal de TFA: 8,90 (s, 1H); 8,68 (s_a, 1H); 6,65 (d, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,70 (d, 1H), 3,65 (dd, 2H); 3,55 (d, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 2,87 (s_a, 1H); 2,12-2,40 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,73-1,89 (m, 4H); 1,50 (d, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,10 (dd, 2H); 0,90 (m, 5H); 0,85 (d, 2H)

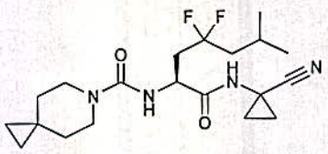
96	439,55		438,3 (ES⁻)	Sal de TFA: 9,01 (s_a, 1H); 8,90 (s, 1H); 6,62 (d, 1H), 4,29 (m, 1H); 3,50-3,68 (m, 4H); 3,25-3,40 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,87 (q, 2H), 2,10-2,38 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,80 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 1,50 (d, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,10 (d, 2H); 0,90 (t, 6H)
97	513,64		514,2	Sal de TFA: 8,89 (s, 1H); 8,51 (s_a, 1H); 7,22-7,39 (m, 5H); 6,72 (d, 1H), 4,39 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 10H); 2,90 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,80-1,90 (m, 2H); 1,57 (s_a, 2H); 1,38-1,48 (m, 4H); 1,28 (t, 2H), 1,10 (dd, 2H), 0,90 (d, 2H), 0,80 (d, 2H)
98	485,58		486,2	Sal de TFA: 9,80 (s_a, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,23-7,40 (m, 5H); 6,75 (d, 1H), 4,38 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,89 (m, 2H); 3,15-3,42 (m, 6H); 3,09 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,20 (m, 1H); 1,59-1,69 (m, 4H); 1,50 (d, 2H); 1,10 (dd, 2H); 0,80 (d, 4H)
99	487,60		488,2	Sal de TFA: 9,80 (s_a, 1H); 8,90 (s, 1H); 7,23-7,42 (m, 5H); 6,75 (d, 1H), 4,38 (m, 1H); 3,92 (m, 2H); 3,82 (m, 2H); 3,15-3,40 (m, 6H); 3,11 (t, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,60-1,75 (m, 4H); 1,39-1,46 (m, 4H); 1,10 (dd, 2H); 0,90 (t, 3H)

Hoja en Blanco

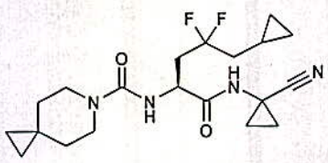
100	485,58		486,2	Sal de TFA: 8,90 (s, 1H); 8,60 (d_a, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 6,60 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,40-3,70 (m, 6H); 3,25 (t, 2H); 3,10 (q, 2H); 2,85 (m, 1H); 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); 2,0 (m, 2H); 1,72 (t, 2H); 1,50 (d, 2H), 1,10 (dd, 2H); 0,90 (d, 2H), 0,80 (d, 2H)
101	328,36		329,2	8,58 (t, 1H), 6,75 (d, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,10 (d, 2H), 3,30-3,40 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,62 (t, 3H); 1,25 (m, 4H); 0,30 (s, 4H).
102	382,46		383,3	8,85 (s, 1H); 6,70 (d, 1H), 4,30 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,48 (d, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,25 (m, 4H); 1,10 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). 0,30 (s, 4H).
103	411,50		412,2	8,41 (s, 1H); 6,70 (d, 2H); 4,42 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 4H); 2,55 (m, 2H); 2,10-2,40 (m, 9H); 1,88 (m, 2H); 1,25 (m, 6H); 0,30 (s, 4H).
104	439,55		440,5	8,40 (s, 1H); 6,70 (d, 1H); 4,40 (q, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 2,18-2,35 (m, 4H); 2,15 (s, 3H); 1,78-1,94 (m, 4H); 1,42 (m, 2H); 1,26 (t, 4H); 1,19 (m, 2H); 0,90 (t, 3H), 0,30 (s, 4H).
105	368,43		369,4	8,82 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,29-3,40 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,25 (t, 4H); 1,10 (m, 2H); 0,90 (t, 3H); 0,30 (s, 4H).

Los siguientes ejemplos se pueden preparar de una forma análoga:

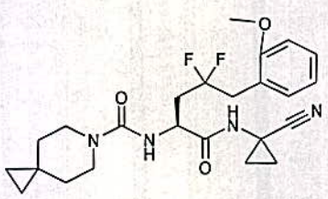
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



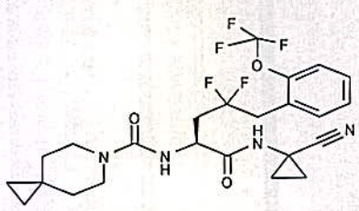
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



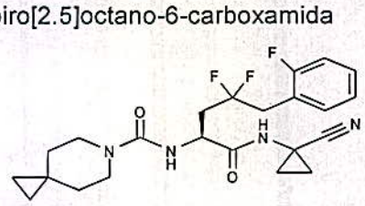
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-metoxifenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



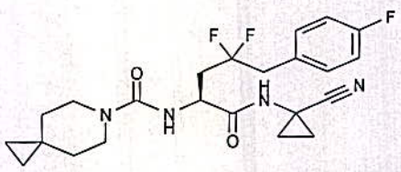
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-trifluorometoxifenil)-butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



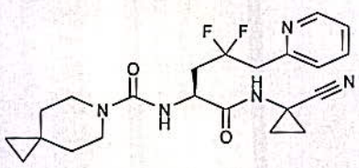
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



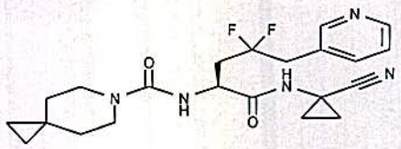
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]
6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



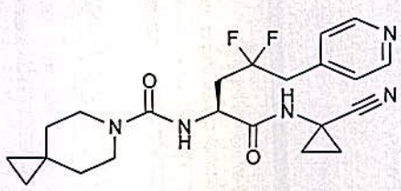
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



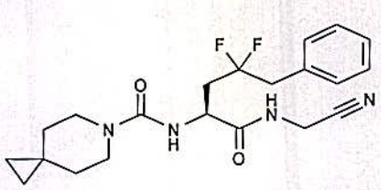
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



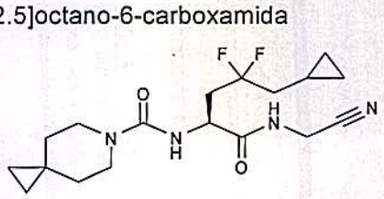
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

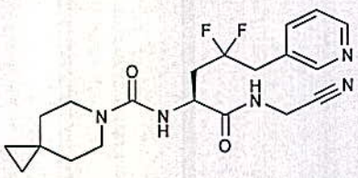


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida

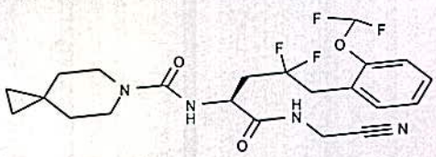


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-aza-

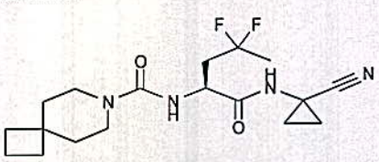
espiro[2.5]octano-6-carboxamida



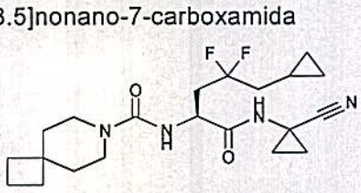
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-3,3-difluorobutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



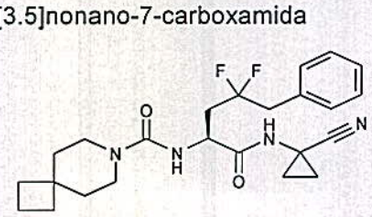
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-azaespiro[3.5]nonano-7-carboxamida



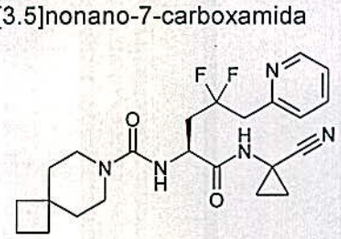
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



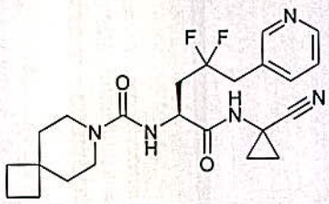
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



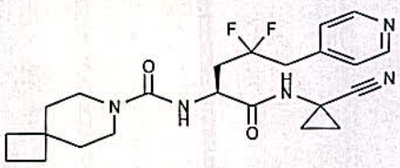
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



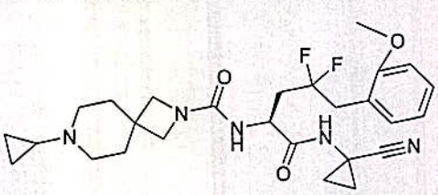
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



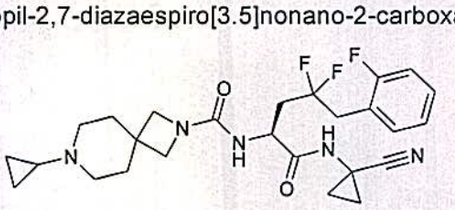
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxamida



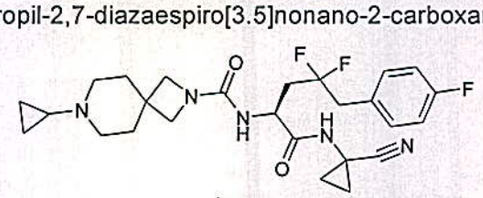
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-metoxifenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



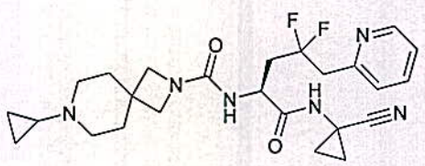
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



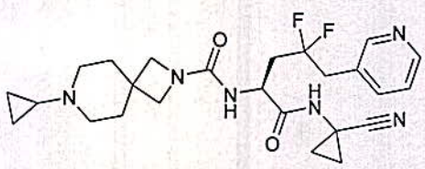
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



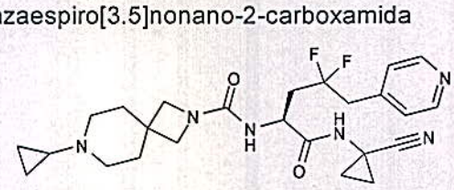
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



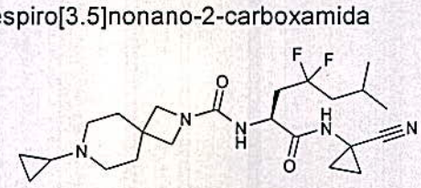
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



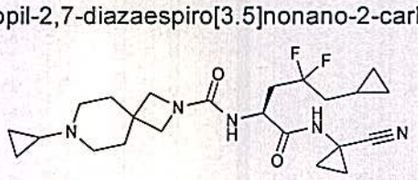
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



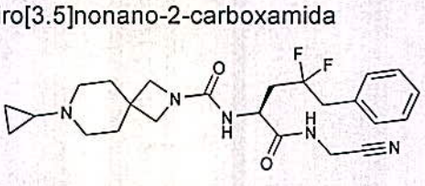
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



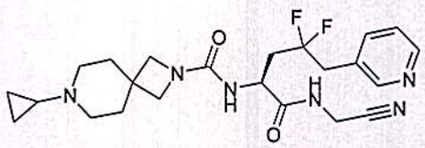
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



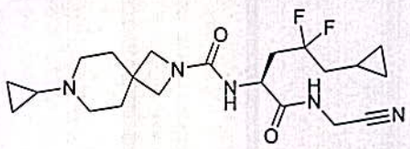
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



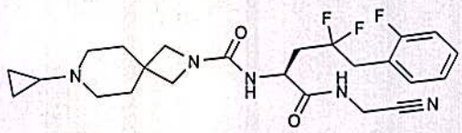
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



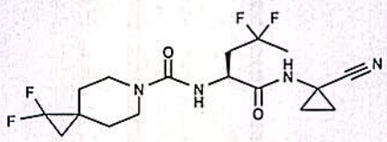
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



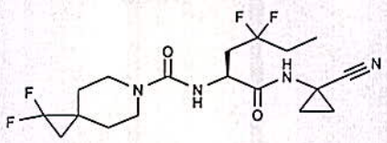
N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



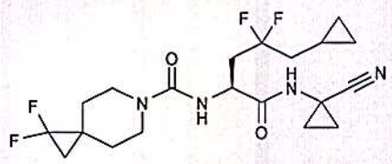
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



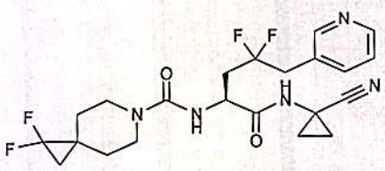
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



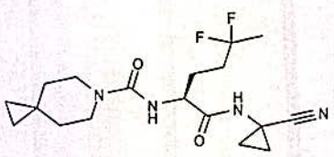
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-ciclopropil-3,3-difluorobutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



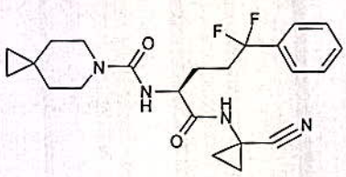
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-1,1-difluoro-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



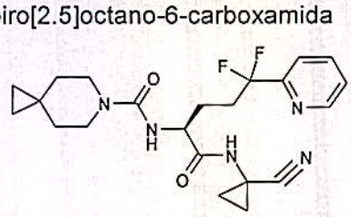
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoropentil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



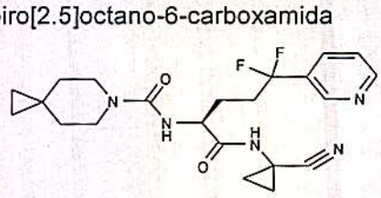
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



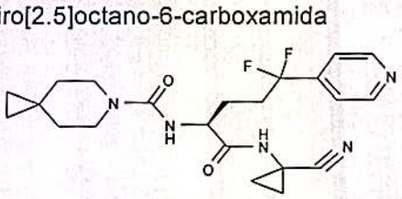
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

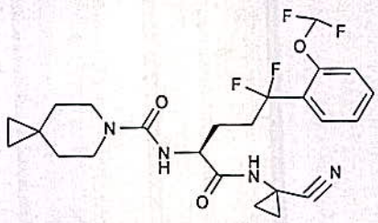


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

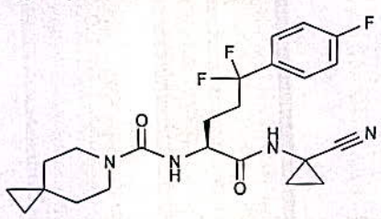


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-4,4-difluoro-butil]-

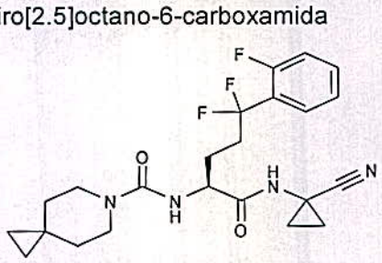
6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



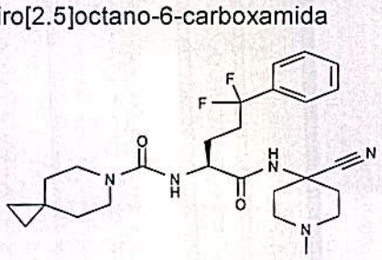
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



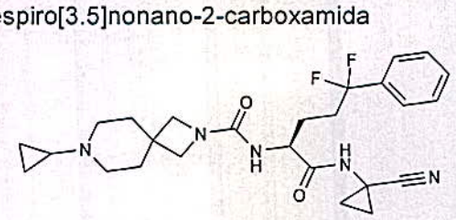
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida



N-[(S)-1-(4-ciano-1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxamida

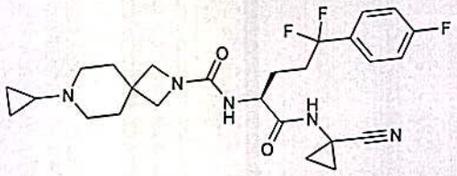


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-fenilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida

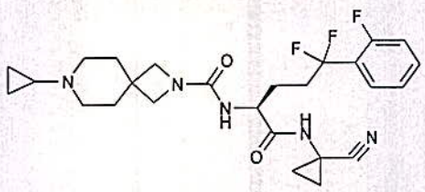


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(4-fluorofenil)butil]-7-

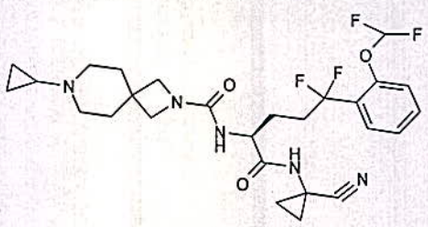
ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



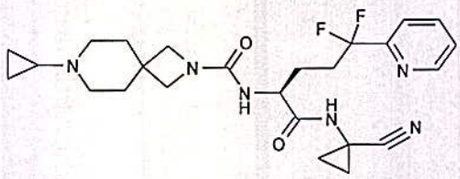
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-(2-fluorofenil)butil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



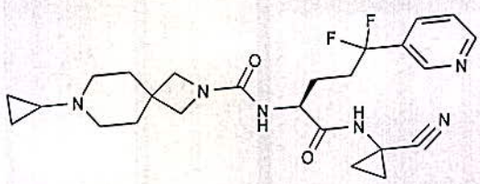
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-(2-difluorometoxifenil)-4,4-difluorobutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



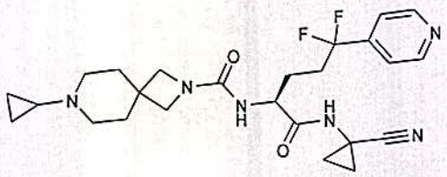
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-2-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



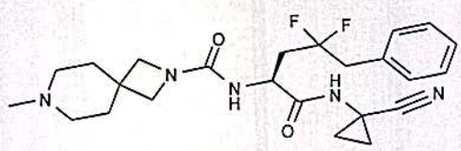
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-3-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



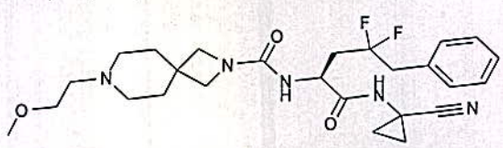
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4,4-difluoro-4-piridin-4-ilbutil]-7-ciclopropil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



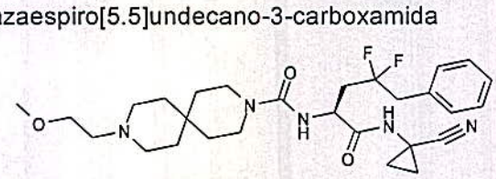
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



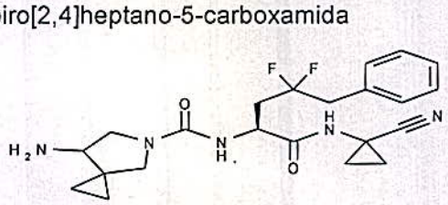
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-(2-metoxietil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxamida



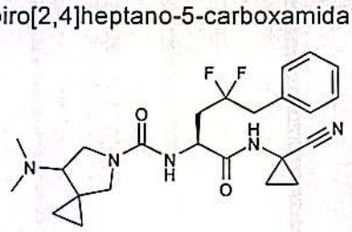
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-9-(2-metoxietil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxamida



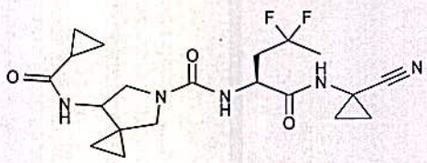
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-amino-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



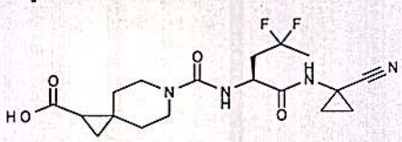
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-dimetilamino-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



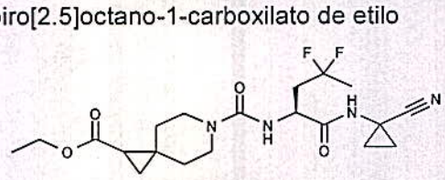
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxamida



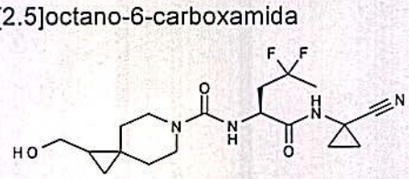
ácido N-6-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-6-aza-espiro[2.5]octano-1-carboxílico



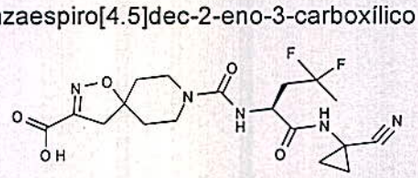
6-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-6-azaespiro[2.5]octano-1-carboxilato de etilo



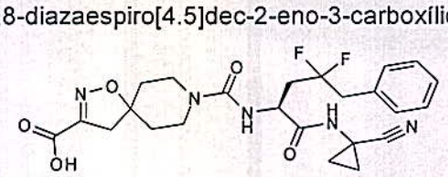
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1-hidroximetil-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxamida



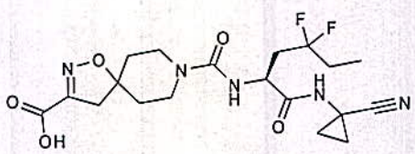
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



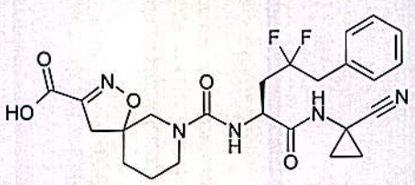
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



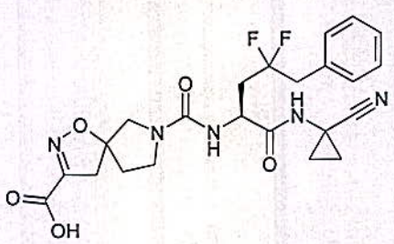
ácido 8-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentilcarbamoil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



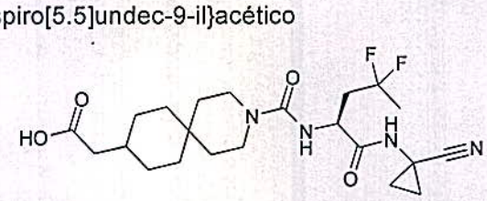
ácido 7-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxílico



ácido 7-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutilcarbamoil]-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxílico



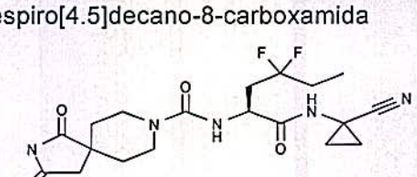
ácido {3-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutilcarbamoil]-3-azaespiro[5.5]undec-9-il}acético



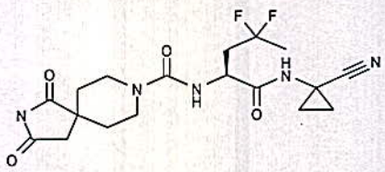
ácido {3-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentilcarbamoil]-3-azaespiro[5.5]undec-9-il}acético



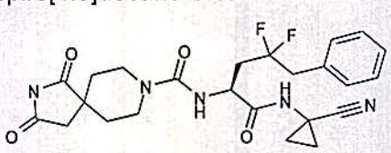
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoropentil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



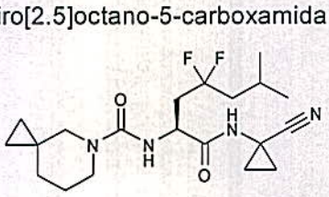
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



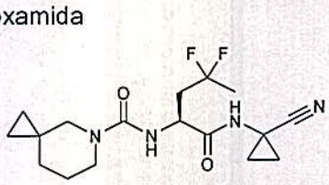
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxamida



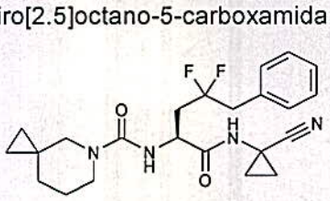
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-5-metilhexil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



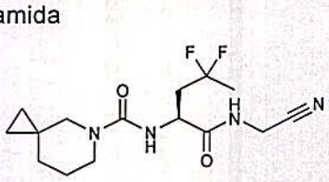
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida

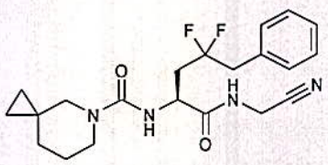


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida

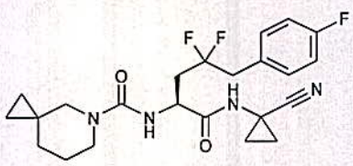


N-[(S)-1-(cianometilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-

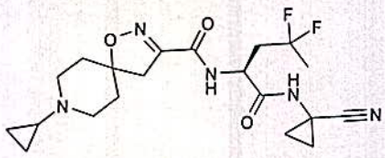
carboxamida



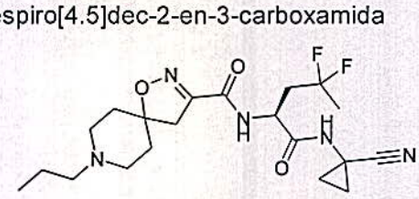
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-butil]-5-azaespiro[2.5]octano-5-carboxamida



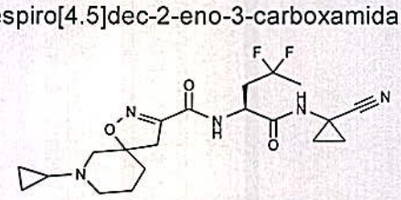
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-ciclopropil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida



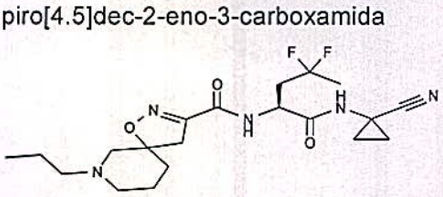
N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-8-propil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-carboxamida



N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida

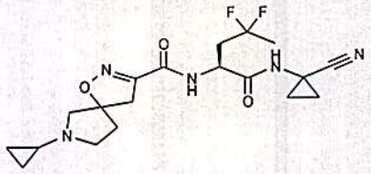


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-propil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-3-carboxamida

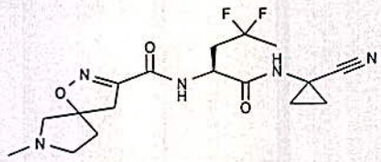


N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-ciclopropil-1-oxa-2,7-

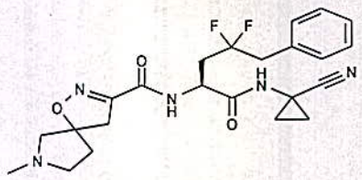
diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxamida



N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluorobutil]-7-metil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxamida



N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3,3-difluoro-4-fenilbutil]-7-metil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-eno-3-carboxamida



Ejemplos farmacológicos:

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de la catepsina B humana

Esta proteína se obtiene como una enzima inactiva en Sigma, Wiesbaden, Alemania (nº de catálogo C8571). La enzima se activa como sigue:

Se diluyen 25 µg de enzima con tampón de acetato a una concentración de 12,5 µg/ml. Se mezcla 1 parte en volumen de enzima con 20 partes en volumen de solución de cisteína y se diluye con tampón de acetato/Hepes a una concentración de 0,11 µg/ml y se incuba a 37°C durante 5 minutos.

Para medir la actividad de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) (reacción 1) durante 10 minutos. Para medir la actividad inhibidora de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) que contiene inhibidor de la enzima (reacción 2).

Tanto en la reacción 1 como en la reacción 2, después de añadir 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) que contiene 0,3 mmol/l del sustrato, la

reacción enzimática se sigue por espectroscopía de fluorescencia (360 nm (excitación) / 465 nm (emisión)).

La actividad enzimática se muestra como aumento de fluorescencia/minuto.

La acción inhibidora se calcula como el porcentaje de inhibición con la siguiente fórmula:

% de inhibición = 100 - [(aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 2) / (aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 1) x 100].

La CI_{50}, que es la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición de 50% de la actividad de la enzima, se determina gráficamente representando los porcentajes de inhibición con diferentes concentraciones de inhibidor.

El tampón de acetato contiene 0,1 mol/l de acetato de sodio, 0,1 mol/l de cloruro de sodio y Pluronic al 0,001% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) pH 4,5.

La solución de cisteína contiene 0,3 mol/l de cisteína en agua. El tampón de acetato/Hepes contiene 0,15 mol/l de acetato sódico, 0,15 mol/l de Hepes, 0,3 mol/l de cloruro sódico y Pluronic al 0,001% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) pH 6,5.

La solución enzimática contiene 0,11 µg/ml del dominio enzimático.

La solución de sustrato contiene 0,3 mmol/l del sustrato fluorogénico Z-Arg-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de la catepsina K humana

Esta proteína se obtiene como una enzima inactiva en Sanofi-Aventis, Frankfurt, Alemania. La enzima se activa como sigue:

Se mezclan 1 parte en volumen de enzima con 4 partes en volumen de solución de cisteína y se diluye con el tampón de acetato/Hepes a una concentración de 0,22 µg/ml.

Para medir la actividad de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) (reacción 1) durante 10 minuto. Para medir la actividad inhibidora de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) que contiene inhibidor de la enzima (reacción 2).

Tanto en la reacción 1 como en la reacción 2, después de añadir 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) que contiene 0,3 mmol/l del sustrato, la reacción enzimática se sigue por espectroscopía de fluorescencia (360 nm (excitación) / 465 nm (emisión)).

La actividad enzimática se muestra como aumento de fluorescencia/minuto.

La acción inhibidora se calcula como el porcentaje de inhibición con la siguiente fórmula:

% de inhibición = 100 - [(aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 2) / (aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 1) x 100].

La CI_{50}, que es la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición de 50% de la actividad de la enzima, se determina gráficamente representando los porcentajes de inhibición con diferentes concentraciones de inhibidor.

La solución de cisteína contiene 0,3 mol/l de cisteína en agua. El tampón de acetato/Hepes contiene 0,15 mol/l de acetato sódico, 0,15 mol/l de Hepes, 0,3 mol/l de cloruro sódico y Pluronic al 0,001% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) pH 6,5.

La solución enzimática contiene 0,22 µg/ml del dominio enzimático.

La solución de sustrato contiene 0,3 mmol/l del sustrato fluorogénico Boc-Ala-Gly-Pro-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de la catepsina S humana

La proteína se obtiene como una enzima inactiva en R&D Systems, Wiesbaden, Alemania (nº de catálogo 1183-CY). La enzima se activa como sigue:

Se incuban 5 partes en volumen de enzima con 20 partes en volumen de tampón de acetato y 50 partes en volumen de solución de cisteína a 37°C durante 5 minutos. Después de la activación de la enzima, se diluye con tampón de Tris/HCl a una concentración de 0,65 µg/ml. Para medir la actividad de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) (reacción 1) durante 10 minutes. Para medir la actividad inhibidora de la enzima, se incuban 10 µl de solución de enzima con 10 µl de una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 3% (v/v) que contiene inhibidor de la enzima (reacción 2).

Tanto en la reacción 1 como en la reacción 2, después de añadir 10 µl de una solución de dimetilsulfóxido al 1,5% (v/v) que contiene 0,15 mmol/l del sustrato, la reacción enzimática se sigue por espectroscopía de fluorescencia (360 nm (excitación) / 465 nm (emisión)).

La actividad enzimática se muestra como aumento de fluorescencia/minuto.

La acción inhibidora se calcula como el porcentaje de inhibición con la siguiente fórmula:

% de inhibición = 100 - [(aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 2) /

(aumento de fluorescencia/minuto en la reacción 1) x 100].

La CI_{50}, que es la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición de 50% de la actividad de la enzima, se determina gráficamente representando los porcentajes de inhibición con diferentes concentraciones de inhibidor.

El tampón de acetato contiene 0,05 mol/l de acetato de sodio, 0,1 mol/l de cloruro de sodio y Pluronic al 0,001% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) pH 5,5.

La solución de cisteína contiene 0,3 mol/l de cisteína en agua. El tampón de Tris/HCl contiene 0,1 mol/l de Tris/HCl, 0,04 mol/l de EDTA y Pluronic al 0,001% pH=7,5.

La solución enzimática contiene 0,65 µg/ml del dominio enzimático.

La solución de sustrato contiene 0,15 mmol/l del sustrato fluorogénico Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Los correspondientes valores de Ki se obtienen aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff:

$K_i = K_{i,ap}/(1+[S]/K_M)$; en la que $K_{i,ap} = CI_{50}$

($K_{i,\ ap}$ es la concentración de la sustancia de competencia que conduce a 50% de inhibición de la actividad enzimática con una concentración de sustrato [S])

La tabla 2 presenta los valores de inhibición correspondientes en forma de valores Ki para algunos ejemplos representativos:

Tabla 2:

Ejemplo	Ki [nM] Catepsina K	Ki [nM] Catepsina B	Ki [nM] Catepsina S
9	1,8	46	3,2
35	31	>7100	150
36	3	44	2
37	21	560	13
42	32	4500	11
45	21	1200	24
49	52	2200	16
53	4,5	1500	53
56	7,5	210	7,2
63	22	260	5
70	910	110	0,3
74	150	>7100	16
76	47	930	22
77	20	220	7
78	38	530	19
79	16	620	9
80	36	3900	9
83	28	2300	8
88	15	310	9
91	43	140	2
94	24	84	2
97	400	100	1
102	33	62	0,5
103	84	99	27

Determinaciones de la permeabilidad de Caco-2/TC7 para predecir la absorción de los compuestos de la invención: (Ensayo de permeabilidad de Caco-2/TC7)

Se usaron células Caco-2/TC-7 de Sanofi. Además se usan placas de multipocillos HTS (24 pocillos, no recubiertos, Becton Dickinson, área superficial del filtro Becton Dickinson 0,3 cm^2). La densidad celular en los filtros era 2 x 10^5 /cm^2, y 1,3 x 10^4 /cm^2 en los matraces T-75 (Costar con tapones con ventilación) para el

crecimiento de la línea celular.

Las condiciones de incubación son 37°C, humedad del aire de 95%, CO_2 al 10%. El medio se cambia tres veces por semana (DMEM, Glutamax I, aa no esenciales, penicilina/estreptomicina, FBS al 20%).

Condiciones de ensayo de la permeabilidad: condiciones asimétricas para el cribado con tampón apical de HBSS (con HEPES 10 mM y BSA al 0,5% a pH 6,5) y tampón basal de HBSS (con HEPES 10 µM y BSA al 5% a pH 7,4). Los experimentos de permeabilidad se llevaron a cabo a 37°C con agitación durante 2 h. Las muestras se analizaron por CL-EM. Los resultados se presentan como el valor Pap medio (un punto, cm/sec) (coeficiente de permeabilidad):

$$P = \frac{B_2}{[A_0] \times S \times t}$$

B2: cantidad basolateral del compuesto que se va a analizar después de 2 h

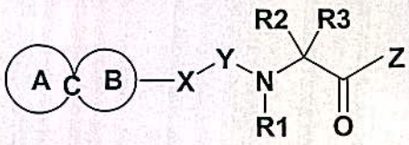
$[A_0]$: concentración apical de la solución de ensayo

S: "área de inserción": 0,3 cm^2

t: tiempo: 2 h

Reivindicaciones

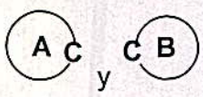
1. Un compuesto de fórmula I,



(I)

Y/o todas las formas esteroisoméricas del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o sales fisiológicamente toleradas del compuesto de la fórmula I, y/o solventes o hidratos del compuesto de la fórmula I, y/o pro fármacos del compuesto de fórmula I, en donde

El radical  es un compuesto espiro,

En el cual los sub anillos  son en cada caso el mismo o diferentes y cada uno es independiente

a) Un cicloalquilo -(C_3-C_{11}) saturado o parcialmente saturado, en el cual el cilcoalquilo está puenteado o no puenteado o fusionado y es no sustituido o independiente, de acuerdo al tamaño del anillo, mono-, di-, tri, tetra- o penta sustituido por R4, o

b) Un heterocilo saturado o parcialmente saturado de tres a once miembros, el cual, de acuerdo con el tamaño del anillo, puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroatomos idénticos o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre, y en el cual el heterocilco está no puenteado o puenteado o está fusionado y es no sustituido o es independiente, de acuerdo con el tamaño del anillo mono-, di-, tri-, tetra- o penta sustituido por R4, en donde

R4 es –NO_2, -CN, =O, =S, -OH, -CF_3, -SF_5, -(C_0-C_3)-alquileno-S-R10, -O-CF_3,

-Si-$(CH_3)_3$, -(C_0-C_3)- alquileno-C(O)-N(R21)-R22, -(C_0-C_3)-alquileno -C(O)-R10,

-(C_0-C_3)-alquileno-C(O)-O-R10, -(C_0-C_3)-alquileno– S(O)-R10, -S-CF_3,

-(C_0-C_3)-alquileno-$S(O)_2$-R10, -(C_0-C_5)-alquileno-$S(O)_2$-N(R21) -R22,

-(C_0-C_3)-alquileno-O-R10, -(C_0-C_3)-alquileno -N(R21)-R22,

-(C_0-C_3)-alquileno-N(R10)-$S(O)_2$-R10, -(C_0-C_5)-alquileno-(C_1-C_3)-fluoroalquilo,

-(C_0-C_5)-alquileno-(C_3-C_8)-ciclo alquilo-R23, -(C_0-C_5)-alquileno-N(R10)-C(O)-R21,

-(C_0-C_5)-alquileno -N(R10)-C(O)-N(R10)-R21, -(C_0-C_5)- alquileno -O-C(O)-R21,

-(C_0-C_5)-alquileno -O-C(O) -O-R21, -(C_0-C_5)- alquileno -NH-C(O) O-R21,

-(C_0-C_5)-alquileno -O- C(O)–N(R10)-R21, -(C_0-C_4)- alquilo, en donde el alquilo es no sustituido o mono-, di-, tri- sustituido de manera independiente por R9,

-(C_0-C_4)-alquileno – arilo, en donde el arilo es seleccionado del grupo fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4- tetrahidronaftilo, bifenilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluoroenilo, en donde el arilo es no sustituido o mono-, di-, tri sustituido de manera independiente por R8, o

-(C_0-C_4)-alquileno -Het, en donde Het es seleccionado del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofurano[2,3-b] -tatrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3- tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4- triazolilo, 1,2,5 –triazolilo, 1,3,4–triazolilo y xantenilo y sus radicales Het están no sustituidos o de manera independiente mono-, di- o tri sustituidos por R8, o dos R4 adyacentes, junto con el anillo de átomos al cual están enlazados, forman un heterociclo de cuatro a ocho miembros o fenilo el cual, junto con el sub anillo al cual el heterociclo o el fenil está fusionado, forman un sistema biciclico, R8 es halógeno, carbamimidoilo, -NO_2, =O, -CF_3, -SF_5, -C(O)-O-R10, -CN, -C(O)-NH_2, -OH, -NH_2, -O-CF_3, -S-CF_3, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, -(C_1-C_8)-alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por flúor, cloro, bromo, yodo, -NH_2, -OH, radical metoxi, -SO_2-CH_3, SO2-NH_2 o -SO2-CF_3 o está mono- a deca sustituido por fluor, -O, -(C_1-C_8)-alquilo, en donde alquilo está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera

independiente por fluor, cloro, bromo, yodo, NH_2, -OH, radical metoxi , $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$ o es mono- a deca sustituido por fluor,

$-S-(C_1-C_8)$-alquilo, en donde alquilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por fluor, cloro, bromo, yodo, NH_2, -OH, radical metoxi, $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$ o es mono- a deca sustituido por fluor,

$-(C_0-C_4)$-alquileno $-(C_3-C_8)$- ciclo alquilo o

$-O-(C_0-C_4)$-alquileno $-(C_3-C_8)$- ciclo alquilo,

R9 es un halógeno $-NO_2$, -CN, =O, =S, -OH, -CF3, $-SF_5$, -C(O)-O-R10,

-N(R21) - R22, -C(O)-N(R21)-R22, $-(C_0-C_3)$-alquileno -O-R10,

$-(C_0-C_3)$-alquileno-S-R10, -S-R10, $-Si-(CH_3)_3$, $-N(R10)-S(O)_u-R10$, en donde u es el entero 1 o 2, $-SO_rR10$ en donde r es el entero 1 o 2, $-S(O)_v-N(R10)-R20$, en donde v es el entero 1 o 2,

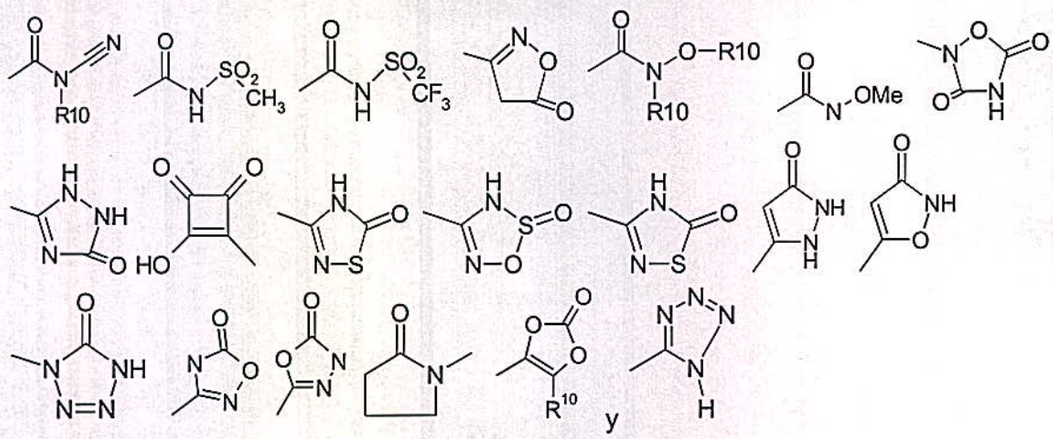
-C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-alquilo, -O-R19, $-(C_1-C_8)$-alcoxi, fenilo, feniloxi-,

$-(C_1-C_3)$-fluoroalquilo, -NH-C(O)-NH-R21, -O-C(O)-R10, $-O-CF_3$,

$-(C_0-C_4)$-alquilo-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -O-C(O)-N-R10,

$-(C_0-C_4)$-alquilo-C(O)-O-C(RI9, R11)-O-C(O) –O –R12, -N(R21)-C(O)-R22,

-NH-C(O) –O -R10, $-S-CF_3$, Het en donde Het está no sustituido o mono –, di-, o tri sustituido de manera independiente por R8, o es un radical de la siguiente lista



y

Y, en donde Me es metil

R10 y R20 son los mismos o diferentes y son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_6)-alquilo, -(C_1-C_3) – fluoroalquilo,

-(C_0-C_4)-alquilo -O-(C_0-C_4)-alquilo, -(C_0-C_5) alquilo-(C_3-C_8) cicloalquilo,

-(C_0-C_2)- alquileno – arilo, en donde arilo es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por -(C_1-C_6)-alquilo

-O-(C_1-C_6)- aqluilo, halógeno o -(C_3-C_8)- cicloalquilo, o –(C_0-C_2) alquileno – Het, en donde Het es como está definido arriba y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por –(C_1- C_6)-alquilo, -O-(C_1-C_6)-alquilo, halógeno o -(C_3-C_8) –ciclo alquilo,

R19 y R11 son los mismos o diferentes y son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno o –(C_1- C_6)-alquilo, o

R19 y R11, junto con el átomo de carbón al cual ellos están enlazados, forman un anillo cilco alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R10,

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)-ciclo alquilo,

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

R21 y R22 son los mismos o diferentes y son cada uno de manera independiente un átomo de hidrógeno, –(C_1-C_6)-alquilo en donde el alquilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

-(C_0-C_6)- alquileno -(C_3-C_8)-cicloalquilo, -SO_t –R10 en donde t es el entero 1 o 2, -(C_1- C_3)-fluoro alquilo, -O-R12, -S-RI2,

-(C_0-C_6) -alquileno – arilo en donde el arilo es como fue definido anteriormente y el alquileno y el arilo están cada uno no sustituido mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R8 o

-(C_0-C_6)- alquileno –Het en donde Het es como está definido anteriormente y alquileno y Het están cada uno no sustituidos o mono-, di- o tri sustituidos de manera independiente por R8,

R21 y R22, juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están está enlazados, forman un anillo mono cíclico hetero cíclico de cuatro a ocho miembros, el cual, así como el átomo de nitrógeno, puede adicionalmente contener, de acuerdo con el tamaño del anillo, uno o dos hetero átomos idénticos o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el cual el anillo hetero cíclico está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

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

X es un enlace covalente, -N(R7)-, -O-, -S- o -(C(R13)(R14))$_n$ – en donde n es el entero 1, 2 o 3,

R7 es un átomo de hidrógeno, -(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6) ciclo alquilo o -(C_1-C_6) alquilo,

R13 y R14 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno, -(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6) – ciclo alquilo, -(C_1-C_3) –fluoro alquilo o -(C_1-C_4) alquilo,

R13 y R14 juntos con el átomo de carbón al cual están enlazados forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R10,

Y es un enlace covalente -C(O)-, -S(O)-, -S(O_2)-, -C(NR1)-, -C(S)-, -C(=N-CN)-, -C(=CH NO_2) - o -CH(CF_3)-,

R1 es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_4) –alquilo o

-(C_0-C_4) –alquileno -(C_3-C_6) – ciclo alquilo,

R2 y R3 son los mismos o diferentes y cada uno de manera independiente es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_{10})-alquilo, -(C_1-C_6) – fluoro alquilo,

-(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_8)– ciclo alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo, en donde arilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, -(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

-(C_1-C_4)-alquileno –R15 –R16 o -(C_0-C_4)-alquileno - C(R27)(R28)(R29), R27 es un átomo de hidrógeno, halógeno, -(C_1-C_9)-alquilo, -(C_1-C_3)-fluoro alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6)-ciclo alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo en donde arilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, -(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8 o -(C_0-C_4)-alquileno – R15 – R16,

R28 y R29 son los mismos o diferentes y cada uno de manera independiente es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_4)-alquilo o halógeno,

R15 es -N(R17)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O_2)-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-,

-O-C(O)-O-, -N(R17)-C(O)-, -C(O)-N(R17)-, -S(O_2)-N(R17)-, -S(O)-N(R17)-,

-N(R17)-S(O_2)-, -N(R17)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R17)-, -N(R17)-C(O)-N(R18)-,

-(N(R17)-C(N(R17))-N(R18)-, -N(R17)-C(N(R17))- *o* -N(R17)-S(O_2)-N(R18)-,

En donde

R17 y R18 son los mismos o diferentes y cada uno de manera independiente es un átomo de hidrógeno, o -(C_1-C_6)-alquilo,

R16 es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_6)-alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6)-ciclo alquilo, -(C_1-C_3)- fluoro alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo, en donde arilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

-(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

R2 y R3, juntos con el átomo de carbón al cual están enlazados forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R8, o

R2 y R3, juntos con el átomo de carbón al cual están enlazados forman un radical hetero ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R10, y

Z es el radical -N(R26)-(C(R24)(R25))$_m$-CN en donde

R26 es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_4)-alquilo o

-(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6)- ciclo alquilo,

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

-(C_1-C_3)-fluoro alquilo, -(C_1-C_4)-alquileno – R15 –R16, -(C_0-C_4)-alquileno arilo, en donde el arilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

-(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, y m es el entero 1, 2, o 3,

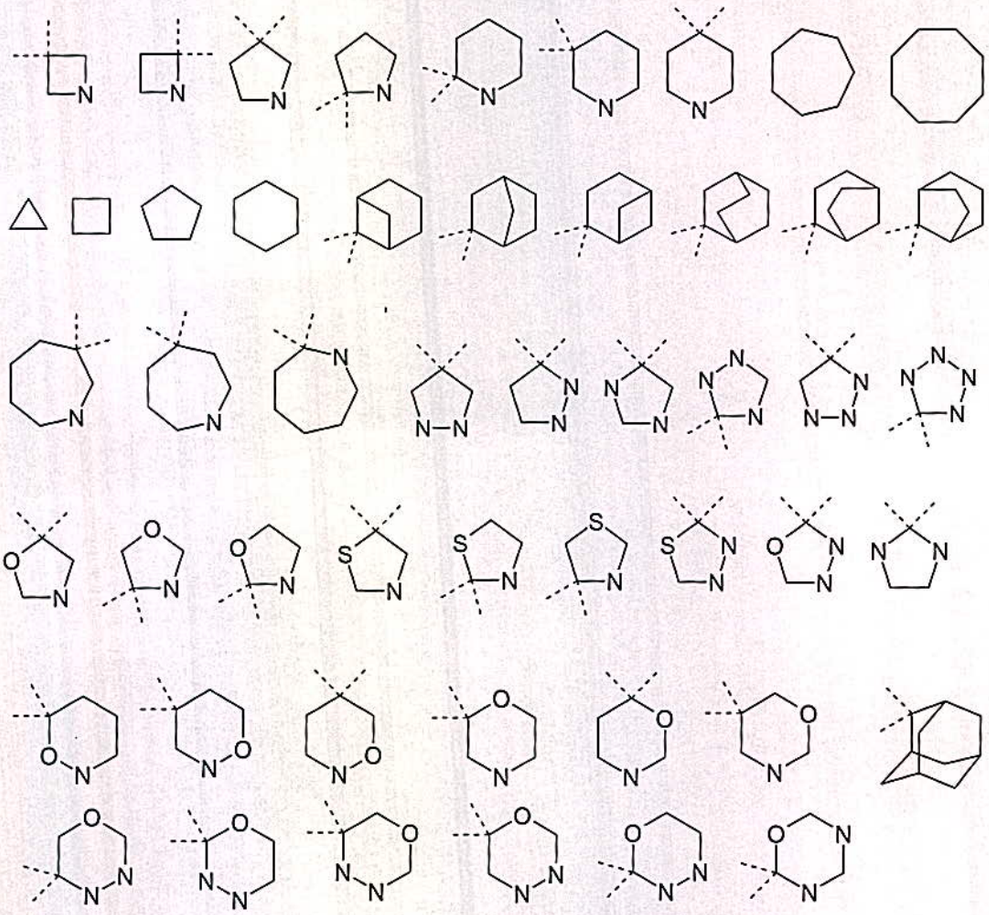
R24 y R25 juntos con el átomo de carbón al cual están enlazados, forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R10 o fluor, o

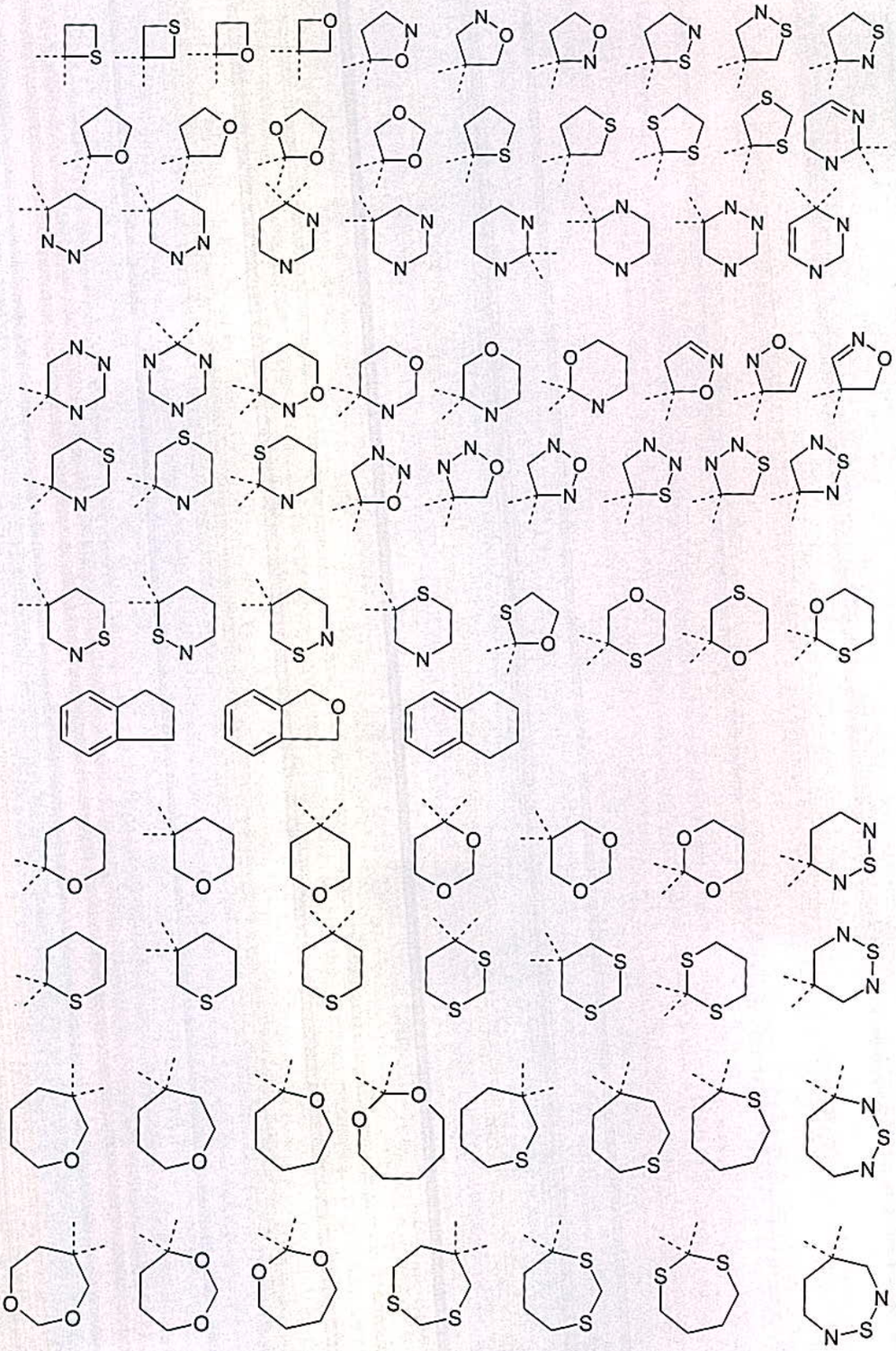
R24 y R25 juntos con el átomo de carbón al cual están enlazados, forman un radical hetero ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual está no sustituido o mono-, di-, o tri sustituido de manera independiente por R10 o fluor.

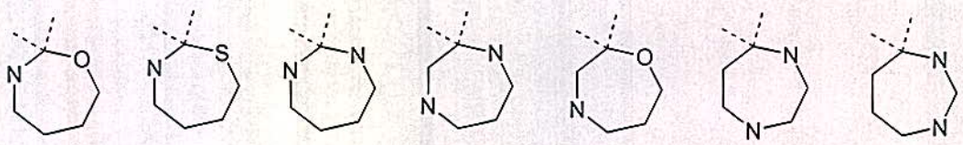
2. El compuesto de la fórmula I como está reivindicado en la reivindicación I en donde

El sub anillo 

ha sido seleccionado del siguiente grupo

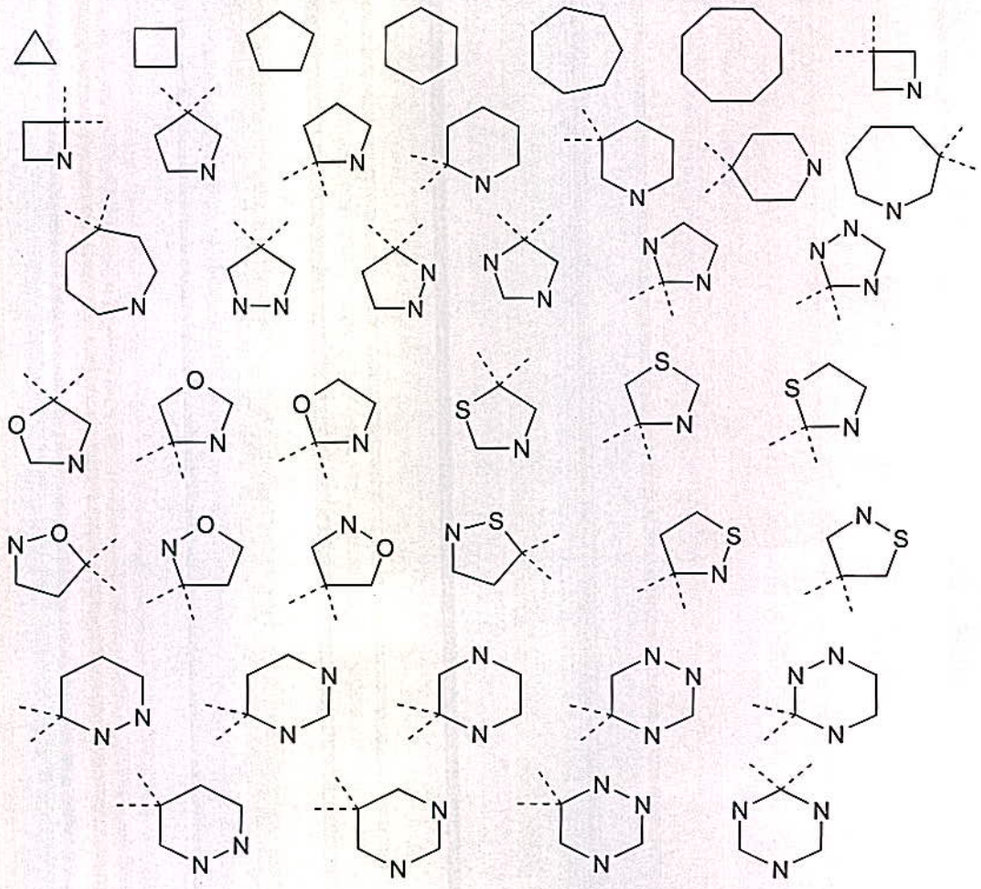


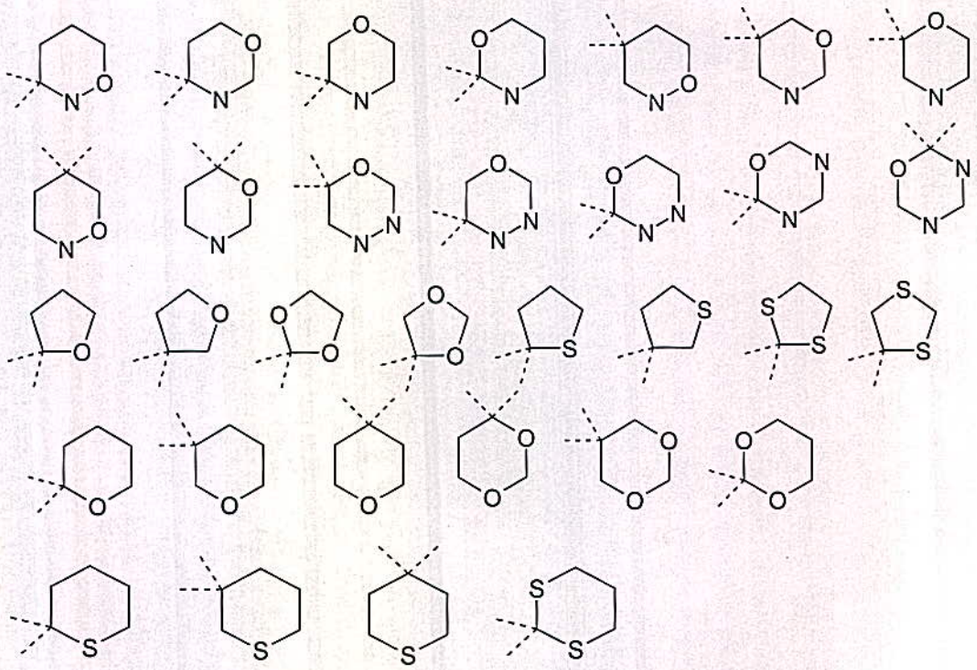




En donde las líneas punteadas indican el punto particular de fijación al segundo sub anillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas pueden ser remplazados parcialmente por enlaces dobles, o sistemas de anillo adicionales pueden ser fusionados, y

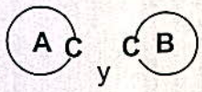
en donde el sub anillo  ha sido seleccionado del siguiente grupo





en donde las líneas punteadas indican el punto particular de fijación al segundo sub anillo, los enlaces sencillos en las estructuras listadas pueden ser remplazados parcialmente por enlaces dobles, y los dos sub anillos A y B están no sustituidos o de manera independiente mono- a tetra sustituidos por R4, y los radicales X, Y, R1, R2, R3, R4 y Z son cada uno como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula I como es reivindicado en la reivindicación 1, en donde

Los sub anillos  y en todos los casos han sido seleccionados de

ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decalino, decahidrobenozociclohepteno, dodecahidroheptaleno, blciclo[3.1.1] heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[2.2.2]octano, espiro [2.5]octano, espiro[3.4]octano, azepano, azepina, azetidina, aziridina, azirina, azocano, benzimidazolina, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno, 1,3- dihidrobenzo[c]tiofeno, 2,3-dihidrobeozofurano, 2,3-dihidrobenzooxazola, 2,3-dihidrobenzotiazola, 1,3-dihidroisobenzofurano, 4,5-dihidroisotiazola, 2,3- dihidroisoxazola, 2,5-dihidroisoxazola, 4,5-dihidroisoxazola, 5,6-dihidro-4H-[1,2]oxazina, benzo[1,3]dioxola, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, diaziridina, diazirina, 1,4-diazocano, dioxano, 1,3-dioxano, dioxazina, [1,3]dioxepano, 1,4-diozocano, dioxola, dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxoleno, [1,3]ditiano, [1,3]ditiolano, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina,

imidazolina, imidazolidina, indano, indolina, isoindolina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, [1,3,4]oxadiazinano, [1,3,5] oxadiazinano, [1,2, 3]oxadiazolidina, [1,3,4]oxadiazolidina, 1,2-oxatiepano, 1,2-oxatiolano, [1,3]oxatiolano, 1,4-oxazepano, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, oxazinano, 1,3-oxazinano, oxazocano, oxaziridina, oxazolidina, oxepano, oxetano, oxirano, oxocano, piperazina, piperidina, pirano, pirazolina, pirazolidina, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidroquinolina, tetrahidrofurano, tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidropirano, tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, 1,2,5,6-tetrahidropirimidina, tetrahidrotiofeno, tetrazina, tiadiazina, [1,2,6]tiadiazinano, [1,3,4]tiadiazolidina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, [1,2]tiazinano, [1,3]tiazinano, tiazolidina, tiazolina, tiepano, tietano, tiomorfolina, tiopirano, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5·triazina, [1,2,4] triazinano o [1,2,4]triazolidina y en el cual los dos sub anillos están cada uno no sustituidos o de manera independiente, de acuerdo con el tamaño del anillo, mono-, di-, tri-, tetra- o penta sustituidos por R4, en donde

R4 es - NO_2, -CN, =O, =S, -OH, - CF_3, - SF_5, -(C_0-C_3)-alquileno -S-R10, -O- CF_3,

-Si-(CH_3)$_3$, -(C_0-C_3)-alquileno -C(O)-N(R21)-R22, -(C_0-C_3)-alquileno -C(O)-R10,

-(C_0-C_3)-alquileno -C(O)-O-R10, -(C_0-C_3)-alquileno -S(O)-R10, -S- CF_3,

-(C_0-C_3)-alquileno -$S(O)_2$-R10, -(C_0-C_5)-alquileno - $S(O)_2$-N(R21)-R22,

-(C_0-C_3)-alquileno -O-R10, -(C_0-C_3)-alquileno -N(R21)-R22,

-(C_0-C_3)-alquileno -N(R10)- $S(O)_2$-R10, -(C_0-C_5)-alquileno -(C_1-C_3)-fluoroalquilo,

-(C_0-C_5)-alquileno -(C_3-C_8)-ciclo alquilo -R23, -(C_0-C_5)-alquileno -N(R10)-C(O)-R21,

-(C_0-C_5)-alquileno -N(R10)-C(O)-N(R10)-R21 -(C_0-C_5)-alquileno -O-C(O)-R21,

-(C_0-C_5)-alquileno -O-C(O)-O-R21 ,

-(C_0-C_4)-alquilo, en donde alquilo está no sustituido o mono- di- tri sustituido de manera independiente por R9,

-(C_0-C_4) alquileno arilo, en donde arilo es seleccionado del grupo de fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluoroenilo en donde el arilo está no sustituido o mono-, di- tri sustituido de manera independiente por R8, o

-(C_0-C_4) alquileno Het, en donde Het es seleccionado del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo,

benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofurano[2,3,-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzoimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, priidooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazoilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo y sus radicales Het, están no sustituidos o de manera independiente mono-, di- o tri sustituidos por R8,

R8 es halógeno, carbamimidoil, $-NO_2$, =O, $-CF_3$, $-SF_5$, -C(O)-O-R10, -CN, $-C(O)NH_2$, -OH, $-NH_2$, $-O-CF_3$, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20,

$-(C_3-C_8)$-cicloalquilo, $-O-(C_1-C_8)$-alquilo, $-O-(C_0-C_4)$-alquileno $-(C_3-C_6)$-cicloalquilo, (C_1-C_8)- alquilo, $-(C_0-C_4)$-alquileno $-(C_3-C_8)$-cicloalquilo, en donde los radicales alquilo mencionados son cada uno no sustituidos o mono-, di- o tri sustituidos de manera independiente por halógeno, NH_2 , -OH, $-O-CH_3$, $-SO_2-CH_3$ o $-SO_2-CF_3$,

R9 es halógeno, $-NO_2$, -CN, =O, -OH, $-CF_3$, -C(O)-O-R10, -N(R21)-R22,

-C(O)-N(R21)-R22, $-(C_3-C_8)$-ciclo alquilo, $-(C_0-C_3)$-alquileno-O-R10, $-Si-(CH_3)_3$,

$-N(R10)-S(O)_u$ –R10 en donde u es el entero 1 o 2, -S-R10,

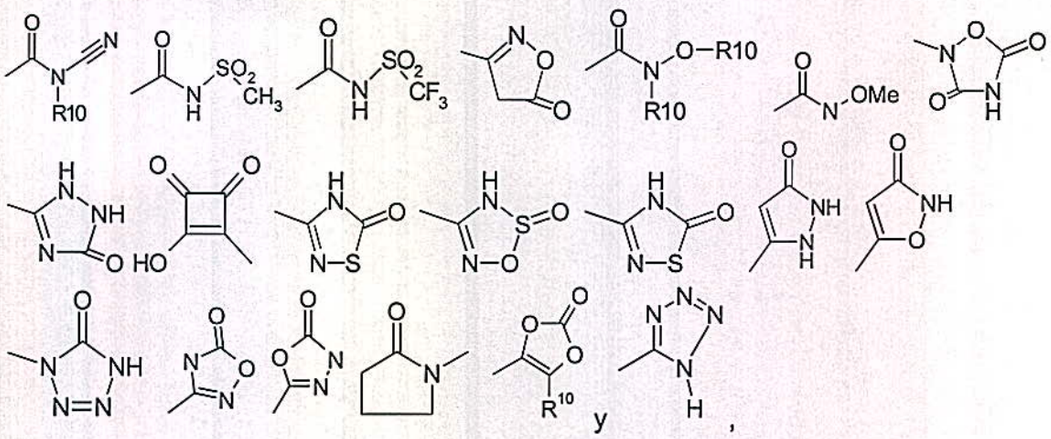
SO_rR10 en donde r es el entero 1 o 2, $-S(O)_v$ –N(R10)-R20 en donde v es el entero 1 o 2,

-C(O)-R10, $-(C_1-C_8)$-alquilo, $-(C_1-C_8)$-alcoxi, fenilo, feniloxi-, $-(C_l-C_3)$- fluoro alquilo, -O-R19, -NH-C(O)-NH-R10,

-(C_0-C_4)-alquilo-C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R21,

-N(R21)-C(O)-R22, -(C_0-C_4)-alquilo -C(O)-O-C(R19, R11)-O-C(O)-O- R12,

-NH-C(O)-O-R10, -O- CF_3, Het, en donde Het es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8 o un radical de la siguiente lista



y ,

en donde Me es metil,

R10 y R20 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_6)-alquilo, -(C_1-C_3)-fluoro alquilo, -(C_0-C_4)-alquilo -OH, -(C_0-C_4)-alquilo – O (C_1-C_4)-alquilo, -(C_0-C_5)-alquilo -(C_3-C_8)-ciclo alquilo, -(C_0-C_2)- alquileno – arilo, en donde el arilo es como fue definido anteriormente y es no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por -(C_1-C_6)-alquilo, -O-(C_1-C_6)-alquilo, halógeno o -(C_3-C_8)-ciclo alquilo, o

-(C_0-C_2)-alquileno–Het en donde Het es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por -(C_1-C_6)-alquilo, -O-(C_1-C_6)-alquilo, halógeno o -(C_3-C_8)-ciclo alquilo,

R19 y R11 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o -O-(C_1-C_6)-alquilo, o

R19 y R11 junto con el átomo de carbón al cual están enlazados, forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros el cual no es sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R10,

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)- ciclo alquilo, -(C_1–C_6)-alquilo-O-(C_1 –C_8)-alquilo-(C_3 –C_8)-ciclo alquilo,

-(C_1 –C_6)- alquilo -(C_3-C_8)-cicloalquilo, en donde el radical ciclo alquilo, es no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente 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 -(C_1-C_6)-alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, O-R12, -(C_0-C_6)-alquileno-(C_3-C_8)-cicloalquilo, -SO_tR10, en donde t es un entero 1 o 2, -(C_1-C_3)-fluoro alquilo, -(C_0-C_6)-alquileno-arilo en donde el arilo es como está definido anteriormente y el alquileno y el arilo están no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, o

-(C_0-C_6)-alquileno – Het y Het es como está definido más arriba y alquileno y Het son sustituidos o mono-, di- o tri sustituidos de manera independiente por R8,

R21 y R22 juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros el cual, así como el átomo de nitrógeno, puede adicionalmente contener, de acuerdo con el tamaño del anillo uno o dos hetero átomos idénticos o diferentes del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre y en el cual el hetero ciclo no es sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

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

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

R7 es un átomo de hidrógeno, -(C_0-C_4)-alquileno-(C_3-C_6)-ciclo alquilo o -(C_1-C_4)-alquilo,

Y es un enlace covalente, -C(O)-,-C(S)-,-C(=N-CN)-,-C(=CH NO_2)- o

-$S(O_2)$-,

R1 es un átomo de hidrógeno,

R2 y R3 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o -(C_0-C_3)-alquileno-C(R27)(R28)(R29),

R27 es un átomo de hidrógeno, halógeno -(C_1-C_9)-alquilo, -(C_1-C_3)-fluoroalquilo, -(C_0-C_4)-alquileno -(C_3-C_6)-cicloalquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo, en donde arilo es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, -(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, o -(C_0-C_4)-alquileno – R15 – R16,

R28 y R29 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno, o -(C_1-C_4)-alquilo o fluor,

R28 y R29 juntos con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados, forman un -(C_3-C_6)-ciclo alquilo,

R15 es -N(R17) -O-, -S-, -S(O)-S(O_2)-C(O)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R17)-C(O)-C(O)-N(R17), -S(O_2)-N(R17)-N(R17)-S(O_2)-N(R17)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R17)-, N(R17)-C(O)-N(R18)- o -N(R17)-S(O_2)-N(R18)-, en donde

R17 y R18 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno o -(C_1-C_6)-alquilo

R16 es un átomo de hidrógeno -(C_1-C_6)-alquilo, -(C_1-C_3)- fluoro alquilo,

-(C_0-C_4)-alquileno-(C_3-C_6)-cicloalquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo en donde arilo es como está definida anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, -(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8,

R2 y R3 juntos con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados, forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, o

R2 y R3 juntos con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados, forman un radical hetero ciclo alquilo de tres a seis miembros y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R10,

y

Z es el radical -N(R26)-C(R24)(R25)-CN, en donde

R26 es un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_4)-alquilo o -(C_0- C_4)-alquileno-(C_3-C_6)-ciclo alquilo,

R24 y R25 son los mismos o diferentes y cada uno es de manera independiente un átomo de hidrógeno, -(C_1-C_6)-alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno-(C_3-C_6)-cicloalquilo, -(C_1-C_3)-fluoro alquilo, -(C_0-C_4)-alquileno – arilo en donde arilo es como está definida anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, -(C_0-C_4)-alquileno – Het en donde Het es como está definido anteriormente y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R8, o -(C_1-C_4)-alquileno – R15 – R16, o

R24 y R25 juntos con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados, forman un anillo ciclo alquilo de tres a seis miembros y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R10 o fluor,

R24 y R25 juntos con el átomo de carbono al cual ellos están enlazados, forman un radical hetero ciclo alquilo de tres a seis miembros y está no sustituido o mono-, di- o tri sustituido de manera independiente por R10 o flúor.

4. Un compuesto de la fórmula I, como es reivindicado en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es el compuesto N-[(S)-1-(1–cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)ciclohexilo]-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbomoil)-ciclohexilmetil- 8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida, N-[(S)-1-(1-cianociclopropilcarbamoil)-3-metilbutil] espiro[2.3]hexano-1-carboxamida.

5. Un medicamento caracterizado por un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un portador farmacéuticamente apropiado y fisiológicamente compatible, un aditivo y/o ingredientes activos y/o excipientes.